

Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos

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

Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED)

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Brasília, 26 de outubro de 2018

Copyright © 2018. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Diretor-Presidente

William Dib

Diretores

Alessandra Bastos Soares

Fernando Mendes Garcia Neto

Renato Alencar Porto

Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - substituto

Raphael Sanches Pereira

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

João Paulo Silverio Perfeito

Equipe técnica

Ana Cecília Bezerra Carvalho

David Edgard Pietro

Karolinne Dias de Macedo

Kélia Xavier Resende Vasconcelos

Maíra Ribeiro de Souza

Melina Cossote Kumoto

Milena Cassolatti de Barros

Rogério de Castro Barbosa

INTRODUÇÃO

A Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP) é uma gerência localizada dentro 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, produtos tradicionais fitoterápicos, medicamentos dinamizados (homeopáticos, antroposóficos e anti-homotóxicos), medicamentos específicos e a notificação de medicamentos de baixo risco, gases medicinais, dinamizados e produtos tradicionais fitoterápicos, conforme legislação vigente. Considerando os diversos assuntos que lhes são pertinentes, a GMESP vem elaborando consolidado das normas dos assuntos que regula, estando esse voltado para fitoterápicos (englobando os Medicamentos Fitoterápicos e Produtos Tradicionais Fitoterápicos). 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. NORMAS ESPECÍFICAS PARA MEDICAMENTO FITOTERÁPICO E PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

- i. [RDC nº 26, de 13/05/2014: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.](#)
- ii. [RDC nº 38, de 18/06/2014: Dispõe sobre a realização de petições pósregistro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.](#)
- iii. [IN nº 02, de 13/05/2014: Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado".](#)
- iv. [IN nº 04, de 18/06/2014: Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico.](#)
- v. [IN nº 05, de 18/06/2014: Dispõe sobre os procedimentos relacionados ao protocolo do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 38, de 18 de junho de 2014, que "Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências".](#)
- vi. [RDC nº 13, de 14/03/2013: Boas Práticas de Fabricação \(BPF\) para os produtos tradicionais fitoterápicos](#)

2. NORMAS GERAIS APLICADAS A MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

- a. [Lei nº 6.360, de 23/09/1976: Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.](#)
- b. [Decreto nº 8.077, de 14/08/2013: Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no](#)

- âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.
- c. Lei nº 5.991, de 17/12/1973: Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.
 - d. RDC nº 17, de 16/04/2010: Dispõe sobre as Boas Práticas de fabricação de medicamentos.
 - e. RDC nº 47, de 08/09/2009: Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.
 - f. RDC nº 71, de 22/12/2009: Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.
 - g. Resolução nº 59/ANVISA, de 10/10/2014: Dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos).
 - h. 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.
 - i. RE nº 1, de 29/07/2005: Guia para a realização de estudos de estabilidade.
 - j. RDC nº 166, de 24/07/2017: Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.
 - k. RDC nº 27, de 17/05/2012: Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.
 - l. RDC nº 37, de 06/07/2009: Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras.
 - m. RDC nº 98, de 01/08/2016: Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição e dá outras providências.
 - n. IN nº 11, de 29/09/2016: Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição.
 - o. RDC nº 305, de 14/11/2002: Proíbe o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde.
 - p. RDC nº 68, de 28/03/2003: Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.
 - q. RE nº 1.548 de 23/09/2003: Dispõe sobre a publicação das "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas".
 - r. RE nº 572, de 05/04/2002: Estabelece que os medicamentos contendo o excipiente corante TARTRAZINA (Amarelo FD&C N°5) devem conter na bula e no cartucho (embalagem externa), de forma claramente visível e destacada, o seguinte aviso: Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetil Salicílico.
 - s. RDC nº 234, de 20/06/2018: Dispõe sobre a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências.

- t. [RDC nº 235, de 20/2018/2018: Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos.](#)
- u. [RDC nº 04, de 10/02/2009: Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.](#)
- v. [RDC nº 09, de 20/02/2015: A Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.](#)
- w. [Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos.](#)
- x. [RDC nº 31, de 29/05/2014: Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências.](#)
- y. [RDC nº 18, de 04/04/2014: 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.](#)
- i. [RDC nº 69, de 08/12/2014: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.](#)
- z. [Decreto nº 5.813, de 22/06/2006: Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.](#)
- aa. [Portaria nº 971, de 03/05/2006: Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares \(PNPIC\) no Sistema Único de Saúde.](#)

Orientações sobre registro de medicamentos fitoterápicos e registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos

Esse texto traz comentários com o objetivo de esclarecer aspectos da legislação sanitária referentes ao registro ou pós-registro dos Medicamentos Fitoterápicos (MF) e Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Procura esclarecer a conduta da GMESP frente a determinados aspectos ou situações derivados da aplicação da legislação sanitária e sua interpretação. Refere-se sempre à legislação vigente quando de sua elaboração e será constantemente atualizado, informando-se a data da última atualização.

Todos os documentos apresentados para o registro ou notificação de medicamentos devem estar em idioma português, conforme determina a **RDC nº 25, de 16 de junho de 2011**.

Antes do pedido de registro, a empresa interessada deve verificar se já existe Denominação Comum Brasileira (DCB) para a espécie vegetal que pretende registrar. As listas de DCB estão disponíveis na página eletrônica da Anvisa/Farmacopeia por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/Lista%20Plantas%20Medicinais%20RDC%2064-2012_07_01_2013.pdf>. As DCBs devem ser informadas tanto pelo fabricante do produto acabado, no Formulário de Petição (FP), como pelos fornecedores e distribuidores da matéria-prima vegetal.

No caso de não constar DCB para o ativo que se pretende registrar, a empresa deve solicitar inclusão eletronicamente à Anvisa, conforme **IN nº 5, de 28 de dezembro de 2012**, que dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de DCB.

1 - MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS 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 ao uso humano ou veterinário, sendo regulamentados pela Anvisa pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), respectivamente.

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 (inscritas no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa). A norma que regulamenta a manipulação é a **RDC nº 67/2007**, atualizada pela **RDC nº 87/2008**, 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: Portaria nº 22, que foi seguida pela Portaria nº 06, publicada em 1995; RDC nº 17, publicada em 2000; RDC nº 48, publicada em 16 de março de 2004; RDC nº 14, publicada em 05 de abril de 2010; e a norma vigente **RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**.

Como forma de aperfeiçoar o marco regulatório, inserido no contexto da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos, a legislação sanitária brasileira que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos foi atualizada em 2014, sendo publicada na forma de Resolução RDC nº 26/2014, permitindo o acompanhamento do desenvolvimento científico e tecnológico e possibilitando a ampliação do acesso da população aos medicamentos.

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,

após avaliação de requisitos de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionados à eficácia, segurança e qualidade desses produtos, visando sua comercialização e consumo.

1.1 REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

1.1.1 Documentação

O dossiê de registro é composto por uma parte documental, um relatório técnico, um relatório de produção e controle de qualidade, 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; cópia do Certificado de Boa Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC), atualizado, emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o medicamento fitoterápico será fabricado; 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://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/3219616/MANUAL+NOVO+FP+2%C2%AA+ed.pdf/1f3b08c7-13f0-4d9d-bbce-3fadddac5786>.

1.1.2 Relatório Técnico

O relatório técnico deve conter as seguintes informações: nomenclatura botânica completa; parte da planta utilizada; *layout* de bula, rótulo e embalagem, conforme legislação vigente; documentação referente a cada local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação; dados de produção; controle de qualidade; e dados sobre segurança e eficácia.

1.1.3 Informações gerais

Segundo a [RDC nº 26/2014](#), são considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade. São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. 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. Não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal.

Além da [RDC nº 26/2014](#), outras normas complementam as orientações quanto ao registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, tais como: a [RDC nº 66/2014](#), que altera o Anexo IV da RDC nº 26/2014; a [IN nº 02/2014](#), que publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro

simplificado". Esta norma foi atualizada pela [IN 10/14](#) a qual corrigiu o nome científico do maracujá que possui registro simplificado na Anvisa, o *Passiflora incarnata*, assim, o texto neste consolidado já está publicado conforme esta última atualização; também foram publicadas a [IN nº 04/2014](#), que determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico; a [IN nº 05/2014](#), que dispõe sobre os procedimentos relacionados ao protocolo do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com base no disposto na [RDC nº 38/2014](#), que dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.

Recentemente a Anvisa publicou uma norma sobre nome comerciais de medicamentos, por meio da [RDC nº 59/2014](#), essas regras devem também ser seguidas para fitoterápicos.

Além dessas normas, o registro e o pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos seguem os demais regulamentos para medicamentos a serem registrados na Anvisa: a [Lei nº 6.360/1976](#) e o [Decreto nº 8.077/2013](#), como normas orientadoras gerais para registro de medicamentos; as regras para bulas de medicamentos, dispostas na [RDC nº 47/2009](#); as regras para embalagens, dispostas na [RDC nº 71/2009](#); as regras para publicidade de medicamentos, relacionadas na [RDC nº 96/2008](#) (alterada pela [RDC nº 23/2009](#)); o “Guia para realização de estudos de estabilidade de medicamentos”, encontrado na [RE nº 01/2005](#); e a [RDC nº 166/2018](#) que Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Produtos tradicionais fitoterápicos possuem regras de embalagens e folhetos informativos individualizadas, publicadas na [RDC nº 26/2014](#).

Os estudos de estabilidade e validação para medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos seguem os regulamentos gerais estabelecidos para medicamentos pela Anvisa. Porém, devido à complexidade de sua composição, foram adotadas orientações específicas que hoje são detalhadas na [IN nº 04/2014](#) já anteriormente citada.

Uma exigência primordial para assegurar a qualidade do medicamento fitoterápico e do produto tradicional fitoterápico é o cumprimento das boas práticas de fabricação (BPF) dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) vegetais por parte das empresas fabricantes dos insumos, cujos requisitos estão especificados na [RDC nº 69/2014](#).

Empresas que produzam insumos de origem vegetal para comercialização a fabricantes de medicamentos devem possuir a Autorização de Funcionamento (AFE) emitida pela Anvisa para fabricar IFA e devem seguir os requisitos de BPF dispostos na RDC acima citada.

Uma empresa fabricante de medicamentos fitoterápicos pode também produzir os próprios IFAs vegetais. Porém, para isso, precisa submeter a petição de AFE para insumos, com as devidas atividades pretendidas, como, por exemplo, fabricar, embalar e produzir, sendo necessário executar tais atividades à luz da [RDC nº 69/2014](#).

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 nº 01/2005](#), 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.

Os testes a serem realizados abrangem, dentre outros, características físicas do produto, análise qualitativa e quantitativa de marcadores e controle microbiológico. Conforme orientação da Farmacopeia Brasileira deve-se avaliar em quaisquer formas farmacêuticas a presença de microorganismos totais e dos patógenos. Há descrição de metodologia para identificação dos patógenos na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. Quando não há monografia do produto estipulando os limites máximos aceitáveis, pode-se considerar os descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed.

A metodologia analítica aplicada para verificar o teor de marcador e a análise qualitativa dos lotes colocados em teste de estabilidade deve ser a avaliada no momento do registro do produto, ou então, conforme alteração peticionada e deferida.

Para os medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos registrados com base na lista de registro simplificado, os marcadores a serem utilizados no controle de qualidade e no estudo de estabilidade devem ser os descritos naquela norma.

1.1.5 Terceirização

A empresa pode optar por terceirizar uma parte da produção ou do controle de qualidade, de acordo com o estabelecido na [RDC nº 234/2018](#). Foi publicada adicionalmente a [RDC nº 235/2018](#) que altera a norma de pós-registro de fitoterápicos para adequar-se ao previsto na [RDC nº 234/2018](#).

1.1.6 Controle da qualidade

O controle de fitoterápicos abrange avaliações da matéria-prima vegetal, tanto a droga como derivado e do produto final.

A [RDC nº 26/2014](#) define que a produção de fitoterápicos siga as BPFC, regulamentadas pela [RDC nº 17/2010](#) ou pela [RDC nº 13/2013](#) para os PTF, conforme explicado na [IN nº 04/2014](#).

Para a droga vegetal, é avaliada a confirmação da identidade botânica, sua integridade, caracteres organolépticos, umidade, cinzas, presença de material estranho como, contaminantes micro e macroscópicos, incluindo fungos, bactérias e micotoxinas e metais pesados. Deve ser ainda informado o local de coleta e se foram utilizados métodos para eliminação de contaminantes, acompanhado da pesquisa de possíveis resíduos. Por fim, deve ser apresentada a análise qualitativa e quantitativa (a análise qualitativa identifica substâncias características, não só marcadores). O controle quantitativo de marcadores pode ser substituído por controle biológico da atividade terapêutica.

Para o derivado, devem ser informados os solventes, excipientes e/ou veículos utilizados na extração do derivado; métodos de extração empregados; parte da planta utilizada; relação aproximada droga vegetal:derivado vegetal e presença de resíduos de solvente. São também solicitados testes físico-químicos do extrato, como os descritos na [RDC nº 26/14](#) e [IN nº 04/2014](#).

No produto final, o controle varia de acordo com a forma farmacêutica, mas sempre avalia a integridade e estabilidade do produto (inclusive pelo perfil cromatográfico e pela dosagem de marcadores), além do controle dos níveis de contaminação microbiana.

1.1.7 Validação

Todas as metodologias analíticas empregadas devem ser oficialmente reconhecidas no país, por meio de Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou validadas conforme o disposto na [RDC nº 166/2017](#). De acordo com a [RDC nº 17/2010](#), para os métodos analíticos compendiais, antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório. São consideradas metodologias farmacopeicas aquelas constantes na Farmacopeia Brasileira e nas últimas edições das Farmacopeias oficializadas no país, que são, atualmente: Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Americana, Farmacopeia Argentina, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Europeia, Farmacopeia Francesa, Farmacopeia Internacional (OMS), Farmacopeia Japonesa, Farmacopeia Mexicana e Farmacopeia Portuguesa, conforme estabelecido na [RDC nº 37/2009](#).

Em razão das frequentes atualizações de métodos constantes de compêndios oficiais, sempre que um método assim seja referenciado no certificado de análise da matéria-prima ou do medicamento, recomenda-se o envio de cópia dessa monografia. A Anvisa deve disponibilizar uma cópia da monografia aos laboratórios oficiais, sempre que uma análise fiscal for requisitada.

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, sendo suficiente a apresentação de evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório. Uma alteração na obtenção do extrato ou adição de algum excipiente leva a uma composição diferente do extrato e será considerado como uma alteração na composição do produto, ensejando uma revalidação da metodologia analítica, de acordo com o Art. 10 item II da [RDC nº 166/2017](#). 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, e nesses casos 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 derivado e no produto final. Para o produto final, podem ser apresentadas apenas monografias que descrevam o produto conforme solicitado no registro.

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 [RDC nº 166/2017](#): exatidão, precisão, repetibilidade, precisão intermediária, seletividade, limite de quantificação, linearidade e intervalo. Para a validação do parâmetro exatidão, o método de adição de padrão de referência a uma solução diluída do produto acabado é recomendado, permitindo que seja considerado o efeito de matriz complexa dos fitoterápicos. Todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade devem ser referenciadas com a indicação da fonte bibliográfica ou de desenvolvimento.

De acordo com a [RDC nº 166/2017](#), na validação de metodologia analítica deve-se utilizar substâncias de referência farmacopeica oficializadas pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de substância química de referência caracterizada, desde que seja

apresentado o relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo, incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.

Para fitoterápicos, além de substâncias químicas de referência (SQR) também podem ser utilizados os extratos padrões oficializados (por exemplo, aqueles disponibilizados pela USP), desde que acompanhados de certificado de análise e do perfil cromatográfico do fornecedor. Na inexistência de padrão de referência farmacopeico, deve ser utilizada substância química caracterizada. Essa SQR deve ser caracterizada por meio de ensaios adequados e os valores obtidos devem ser devidamente documentados. Uma SQR caracterizada pode ser obtida de fornecedores qualificados ou ser isolada a partir da droga vegetal, em ambos os casos a identidade e o teor devem ser devidamente comprovados e deve ser apresentado certificado de análise, incluindo resultados da análise química, físico-química e espectroscópica. Uma empresa solicitante de registro ou renovação de fitoterápico não deve adquirir os padrões do mesmo grupo farmacêutico que lhe forneceu a matéria-prima utilizada no medicamento, a menos que não haja outros fornecedores.

Na rotina laboratorial pode ser usado um padrão secundário (padrão de trabalho) cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência, conforme estabelece a [RDC nº 17/2010](#). No caso de fitoterápicos, pode ser qualificado um lote de derivado vegetal através de SQR, e esse extrato qualificado pode ser usado como padrão de trabalho. Nesse caso devem ser apresentados os dados completos da qualificação, nº de lote da SQR e do extrato qualificado, com os cromatogramas correspondentes, assim como seu prazo de validade.

1.1.8 Comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos

Um critério obrigatório para o registro de fitoterápicos é a comprovação da sua segurança e eficácia. A [RDC nº 26/2014](#) atualizou toda a forma de comprovação de segurança, eficácia/efetividade de fitoterápicos, separando os mesmos em medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos, de acordo com os dados apresentados.

Todo o detalhamento das mudanças e informações necessárias estão dispostas na [RDC nº 26/2014](#) e na [IN nº 4/2014](#).

1.1.9 Renovação

A renovação de registro de fitoterápicos também é contemplada [pela RDC nº 26/2014](#), 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.

Todos os requisitos para renovação de produtos também estão descritos [na RDC nº 26/2014](#).

1.1.10 Alterações pós-registro

A [RDC nº 38/2014](#) orienta o ente regulado quanto à submissão de alterações pós-registro nos medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, foi publicada como uma atualização do pós-registro acompanhando o trabalho já realizado pela Anvisa com os medicamentos sintéticos.

1.1.11 Produtos Tradicionais Fitoterápicos notificados

A [RDC nº 26/2014](#) prevê, além do registro, a notificação de PTF. A notificação é um processo simplificado de liberação do produto ao mercado, em que a empresa, tendo a comprovação das boas práticas de fabricação, faz a produção e controle de produtos de mais baixo risco e informa a Anvisa o início de sua comercialização.

Para esses produtos, não há análise prévia da Anvisa dos documentos que comprovam qualidade, segurança e eficácia, considerando-se que a qualidade dos mesmos está padronizada na monografia farmacopeica oficial que precisam seguir, e que as informações de segurança e eficácia já estão padronizadas por meio da publicação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.

De acordo com o Art. 38 [da RDC 26/2014](#):

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.

Todos os documentos previstos [na RDC nº 26/2014](#) para os PTF notificados devem ser produzidos e armazenados na empresa fabricante do PTF, sendo avaliados pela Anvisa por meio de inspeções de notificação de medicamentos.

1.1.12 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 nº 971/2006](#) e [do Decreto nº 5.813/2006](#), 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.

RESOLUÇÃO - RDC Nº 26, DE 13 DE MAIO DE 2014

DOU DE 14/05/2014

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 8 de maio de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 1º Esta Resolução define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico e estabelece os requisitos mínimos para o registro e renovação de registro de medicamento fitoterápico, e para o registro, renovação de registro e notificação de produto tradicional fitoterápico.

Seção II - Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica a produtos industrializados que se enquadram nas categorias de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos.

§ 1º São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.

§ 2º São considerados produtos tradicionais fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e efetividade sejam baseadas em dados de uso seguro e efetivo publicados na literatura técnico-científica e que sejam concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização.

§ 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.

§ 4º Não se considera medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como a animal.

§ 5º Os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação.

§ 6º Os medicamentos e produtos obtidos de fungos multicelulares e algas deverão ser avaliados conforme esta Resolução até que tenham regulamentação específica.

§ 7º Conforme previsto no Art. 22 do Decreto no 8.077, de 14 de agosto de 2013, 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.

§ 8º Os chás medicinais notificados não podem conter excipientes em suas formulações, sendo constituídos apenas de drogas vegetais.

§ 9º Não são objeto de registro ou notificação as preparações elaboradas pelos povos e comunidades tradicionais do país sem fins lucrativos e não industrializadas.

Seção III - Definições

Art. 3º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - algas: seres vivos eucarióticos autotróficos que sintetizam clorofila;

II - chá medicinal: droga vegetal com fins medicinais a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor;

III - controle biológico: método alternativo à análise quantitativa dos marcadores da matéria-prima vegetal e do produto acabado, baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo;

IV - decocção: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água;

V - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

VI - documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais, a exemplo das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa;

VII - doença de baixa gravidade: doença auto-limitante, de evolução benigna, que pode ser tratada sem acompanhamento médico;

VIII - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

IX - efetividade: capacidade de promover resultado biológico observado durante utilização no ser humano;

X - fitocomplexo: conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados;

XI - fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal;

XII - folheto informativo: folheto que acompanha os produtos tradicionais fitoterápicos contendo informações de composição e uso do produto para instruir o consumidor;

- XIII - fungos multicelulares: seres vivos eucarióticos multinucleados que não sintetizam clorofila, não armazenam amido como substância de reserva e, em sua maioria, não possuem celulose na parede celular;
- XIV - infusão: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água;
- XV - insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): matéria-prima ativa vegetal, ou seja, droga ou derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico;
- XVI - maceração com água: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste no contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradem com o aquecimento;
- XVII - marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. O marcador pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo;
- XVIII - matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal;
- XIX - nomenclatura botânica: espécie (gênero + epíteto específico);
- XX - nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família;
- XXI - notificação: prévia comunicação à Anvisa informando que se pretende fabricar, importar e/ou comercializar produtos tradicionais fitoterápicos;
- XXII - perfil cromatográfico: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies;
- XXIII - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;
- XXIV - planta medicinal fresca: a planta medicinal usada logo após a colheita/coleta sem passar por qualquer processo de secagem;
- XXV - registro: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia 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;
- XXVI - relação "droga vegetal : derivado vegetal": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal;
- XXVII - relatório de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados do plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, características do lote que foi submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;
- XXVIII - relatório técnico: documento apresentado pela empresa, descrevendo os elementos que

compõem e caracterizam o produto, e que esclareça as suas peculiaridades, finalidades, modo de usar, as indicações e contraindicações e outras informações que possibilitem à autoridade sanitária proferir decisão sobre o pedido de registro; e
XXIX - uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização no ser humano demonstrado em documentação técnicocientífica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário.

CAPÍTULO II - DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS NACIONAIS

Seção I - Das medidas antecedentes ao registro

Art. 4º O solicitante do registro deverá requerer à Farmacopeia Brasileira a inclusão dos constituintes do fitoterápico na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB) caso esses ainda não estejam presentes nessa lista.

Seção II - Documentação

Art. 5º Todos os documentos deverão ser encaminhados em via impressa numerada, com assinatura do responsável técnico nos Formulários de Petição (FP), laudos, relatórios, declarações e na folha final do processo.

§ 1º O solicitante do registro deverá adicionar à documentação impressa CD-ROM ou DVD contendo arquivo eletrônico em formato pdf.

§ 2º O disposto no caput deste artigo não se aplica aos casos de submissão dos documentos em meio eletrônico.

Art. 6º Toda documentação expedida por autoridades sanitárias ou governamentais em idioma estrangeiro usada para fins de registro deverá ser acompanhada de tradução juramentada.

Art. 7º A empresa deverá protocolar um processo para cada medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, apresentando os seguintes documentos:

- I - formulários de petição, FP1 e FP2, devidamente preenchidos, carimbados e assinados;
- II - comprovante de pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária -TFVS e respectiva Guia de Recolhimento da União-GRU, ou isenção, quando for o caso;
- III - cópia da autorização de funcionamento, emitida pela Anvisa para a empresa solicitante do registro do medicamento;
- IV - 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;
- V - relatório técnico separado para cada forma farmacêutica; e
- VI - cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica (CRT), atualizado, emitido pelo Conselho Regional de Farmácia.

§ 1º As empresas fabricantes de medicamentos fitoterápicos devem possuir CBPF para medicamentos, conforme RDC nº 17, de 16 de abril de 2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, ou suas atualizações; enquanto as empresas fabricantes de produtos tradicionais fitoterápicos devem possuir CBPF para medicamentos ou CBPF para produtos tradicionais fitoterápicos, conforme RDC nº 13, de 14 de março de 2013, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos tradicionais fitoterápicos, ou suas atualizações.

§ 2º Logo após a folha de rosto do peticionamento, deve ser inserido um índice dos documentos a serem apresentados, os quais devem ser juntados à petição na ordem disposta nesta Resolução.

§ 3º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Seção III - Relatório Técnico

Art. 8º O relatório técnico deve conter as seguintes informações:

I - dados das matérias-primas vegetais, incluindo:

- a) nomenclatura botânica completa; e
- b) parte da planta utilizada;

II - layout dos rótulos das embalagens primária e secundária;

III - layout de bula para medicamento fitoterápico ou folheto informativo para produto tradicional fitoterápico;

IV - documentação referente a cada local de fabricação, caso a empresa solicite o registro em mais de um local de fabricação;

V - relatório do estudo de estabilidade;

VI - relatório de produção;

VII - relatório de controle da qualidade;

VIII - relatório de segurança e eficácia/efetividade, quando aplicável;

IX - descrição de sistema de farmacovigilância, 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; e

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.

§ 2º Para cada forma farmacêutica, os fornecedores devem apresentar especificações semelhantes quanto ao marcador, teor, tipo de solvente, extrato utilizado e relação droga : derivado vegetal a fim de garantir a manutenção das especificações do produto acabado.

Seção IV - Relatório do Estudo de Estabilidade

Art. 9º A empresa solicitante do registro ou notificação deverá apresentar relatório do estudo de estabilidade acelerado concluído acompanhado do estudo de estabilidade de longa duração em andamento de três lotes-piloto, ou estudos de estabilidade de longa duração já concluídos, todos de acordo com a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, que publicou o Guia para a realização de estudos de estabilidade, ou suas atualizações.

Parágrafo único. Decorrido o prazo de validade declarado para o medicamento ou para o produto tradicional fitoterápico, a empresa deverá protocolar, na forma de complementação de informações ao processo, relatório do estudo de estabilidade de longa duração dos três lotes de um fornecedor e um lote para cada fornecedor adicional, apresentados no pedido de registro, de acordo com o cronograma previamente apresentado, assim como a declaração do prazo de validade e dos cuidados de conservação definitivos.

Seção V - Relatório de Produção e Controle da Qualidade

Art. 10. O relatório de produção deve conter as seguintes informações:

- I - forma farmacêutica;
- II - descrição detalhada da fórmula conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI) ou a denominação utilizada no Chemical Abstracts Service (CAS), nessa ordem de prioridade;
- III - descrição da quantidade de cada componente expressa no Sistema Internacional de unidades (SI) por unidade farmacotécnica, indicando sua função na fórmula;
- IV - definição dos tamanhos mínimo e máximo dos lotes industriais a serem produzidos;
- V - descrição de todas as etapas do processo de produção, por meio de fluxograma, contemplando os equipamentos utilizados e o detalhamento da capacidade máxima individual;
- VI - metodologia do controle em processo; e
- VII - descrição dos critérios de identificação do lote industrial.

Art. 11. O relatório de controle da qualidade deve apresentar as seguintes informações:

- I - dados sobre o controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, que proibiu, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado, e RDC nº 68, de 28 de março de 2003, que estabelece as condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou suas atualizações, quando cabível;
- II - laudo de análise de todas as matérias-primas utilizadas e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos;
- III - referências farmacopeicas consultadas e reconhecidas pela Anvisa para o controle dos IFAV e produto acabado, conforme RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras, ou suas atualizações;
- IV - especificações do material de embalagem primária; e
- V - controle dos excipientes utilizados na produção do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico por método estabelecido em farmacopeia reconhecida. Na hipótese de o método não ser estabelecido em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, deve-se descrever detalhadamente todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade.

Parágrafo único. Quando não forem utilizadas referências farmacopeicas reconhecidas pela Anvisa, deve ser apresentada descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade e ser enviada cópia de toda a documentação técnico-científica utilizada para embasar o método analítico aplicado, os métodos analíticos devem ser validados de acordo com o Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos, publicado pela Anvisa na RE nº 899, de 29 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Subseção I - Da droga vegetal

Art. 13. Deve ser apresentado laudo de análise da droga vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

- I - caracterização (cor);
- II - identificação macroscópica e microscópica;
- III - descrição da droga vegetal em farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, ou, em sua ausência, em outra documentação técnico-científica, ou laudo de identificação emitido por profissional habilitado;
- IV - grau de cominuição, quando se tratar de chás medicinais ou drogas vegetais utilizadas como produto final ao consumidor;
- V - testes de pureza e integridade, incluindo:
 - a) determinação de matérias estranhas;
 - b) determinação de água;
 - c) determinação de cinzas totais;
 - d) determinação de cinzas insolúveis em ácido clorídrico, a ser realizada quando citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação;
 - e) determinação de metais pesados;
 - f) determinação de resíduos de agrotóxicos e afins;
 - g) determinação de radioatividade, quando aplicável;
 - h) determinação de contaminantes microbiológicos;
 - i) determinação de micotoxinas, a ser realizada quando citados, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas;
- VI - detalhes da coleta/colheita e das condições de cultivo, quando cultivada;
- VII - métodos de estabilização, quando empregado, secagem e conservação utilizados, com seus devidos controles, quando aplicável;
- VIII - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;
- IX - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade da droga vegetal; e
- X - análise quantitativa do(s) marcador(es) ou controle biológico.

§ 1º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 2º Os chás medicinais notificados estão isentos da exigência descrita no inciso X deste artigo.

§ 3º Quando o fitoterápico acabado tiver como IFAV um derivado vegetal, o laudo de análise da droga vegetal que originou o derivado fica isento das exigências descritas no inciso V, alíneas "e", "f", "g" e "i".

§ 4º A Anvisa dará um prazo de dois anos a partir da publicação desta Resolução para que as empresas apresentem as análises de ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos. Fixa, ainda, como prazo final o dia 1º de janeiro de 2018, para apresentação de avaliações de resíduos de agrotóxicos e afins.

§ 5º A análise de resíduos de agrotóxicos deve ser apresentada, por meio de petição específica, para os fitoterápicos registrados, ficando isentos aqueles comprovadamente obtidos a partir de espécies vegetais oriundas da agricultura orgânica.

§ 6º A partir de 1º de janeiro de 2018, a análise de resíduos de agrotóxicos deve ser apresentada em todas as petições de registro e pós-registro em que seja solicitado laudo de controle de qualidade, à exceção da isenção prevista no parágrafo anterior.

§ 7º Para plantas medicinais cultivadas ou coletadas no Brasil que não comprovarem o sistema orgânico de obtenção, deverá ser apresentado laudo da análise qualitativa e quantitativa dos

resíduos, conforme previsto em Farmacopeia oficial, além dos constantes da "Lista de agrotóxicos selecionados para análise.

§ 8º O laudo a que se refere o parágrafo 7º deverá apresentar, adicionalmente, a análise de outros resíduos de agrotóxicos com potencial de ocorrência na região de cultivo ou coleta, a serem definidos pelo fabricante ou fornecedor, nas mesmas situações previstas nos parágrafos 5º e 6º.

§ 9º Para os casos em que for detectada a presença de resíduos de agrotóxicos, deverá ser demonstrada sua inocuidade.

Art. 14. Quando a droga vegetal for adquirida de fornecedores, o fabricante do fitoterápico deverá enviar laudo do fornecedor, contendo obrigatoriamente as informações constantes no art. 8º, inciso I, e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII, e laudo de análise da droga vegetal realizado pelo fabricante do fitoterápico, contendo os demais requisitos do art. 13.

§ 1º Quando a droga vegetal for utilizada para obtenção do derivado pelo fabricante do fitoterápico, e se o laudo do fornecedor da droga vegetal informar o método utilizado, especificação e resultados referentes aos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução, os mesmos testes não precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, bastando apresentar os constantes no laudo do fornecedor.

§ 2º Quando a droga vegetal for utilizada diretamente como o produto acabado, mesmo que o laudo do fornecedor da droga vegetal informe o método utilizado, especificação e resultados referentes a algum dos testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V desta Resolução, os mesmos testes precisam ser realizados pelo fabricante do fitoterápico, devendo ser apresentados no laudo da droga vegetal.

Subseção II - Do derivado vegetal

Art. 15. Quando a empresa fabricante do fitoterápico utilizar derivados vegetais no seu processo de fabricação, deve ser apresentado laudo de análise do derivado vegetal, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

I - solventes e excipientes utilizados na extração do derivado;

II - relação aproximada droga vegetal : derivado vegetal;

III - testes de pureza e integridade, incluindo:

a) determinação de metais pesados;

b) determinação de resíduos de agrotóxicos e afins;

c) determinação de resíduos de solventes (para extratos que não sejam obtidos com etanol e/ou água);

d) determinação de contaminantes microbiológicos;

e) determinação de micotoxinas, a ser realizada quando citados, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas;

IV - método para eliminação de contaminantes, quando empregado, e a pesquisa de eventuais alterações;

V - caracterização físico-química do derivado vegetal, incluindo:

a) para extratos fluidos: caracterização, resíduo seco, pH, teor alcoólico e densidade relativa;

b) para extratos secos: determinação de água, solubilidade e densidade aparente;

c) para óleos essenciais: determinação da densidade, índice de refração e rotação óptica;

d) para óleos fixos: determinação do índice de acidez, de ésteres e de iodo;

VI - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade do derivado vegetal; e
VII - análise quantitativa dos marcadores ou controle biológico.

§ 1º Outros testes podem ser adicionados ou substituir os descritos no inciso V de acordo com monografia farmacopeica reconhecida.

§ 2º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 3º Quando a empresa não for a produtora do derivado vegetal, não é necessário constar em seu laudo os ensaios descritos nos incisos I, II e IV do art. 15, sendo necessário enviar laudo de fornecedor, contendo as informações constantes do art. 8º, inciso I, e art. 15, incisos I, II e IV.

§ 4º A Anvisa dará um prazo de dois anos a partir da publicação desta Resolução para que as empresas apresentem as análises de ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos. Fixa, ainda, como prazo final o dia 1º de janeiro de 2018, para apresentação de avaliações de resíduos de agrotóxicos e afins.

§ 5º A empresa fabricante do fitoterápico deve apresentar laudo da droga vegetal, emitido pelo fornecedor do derivado vegetal, com as informações descritas no art. 14 desta Resolução.

§ 6º A análise de resíduos de agrotóxicos deve ser apresentada, por meio de petição específica, para os fitoterápicos registrados, ficando isentos aqueles comprovadamente obtidos a partir de espécies vegetais oriundas da agricultura orgânica.

§ 7º A partir de 1º de janeiro de 2018, a análise de resíduos de agrotóxicos deve ser apresentada em todas as petições de registro e pós-registro em que seja solicitado laudo de controle de qualidade, à exceção da isenção prevista no parágrafo anterior.

§ 8º Para plantas medicinais cultivadas ou coletadas no Brasil que não comprovarem o sistema orgânico de obtenção, deverá ser apresentado laudo da análise qualitativa e quantitativa dos resíduos, conforme previsto em Farmacopeia oficial além dos constantes da "Lista de agrotóxicos selecionados para análise".

§ 9º O laudo a que se refere o parágrafo 7º deverá apresentar, adicionalmente, a análise de outros resíduos de agrotóxicos com potencial de ocorrência na região de cultivo ou coleta, a serem definidos pelo fabricante ou fornecedor, nas mesmas situações previstas nos parágrafos 6º e 7º.

§ 10 Para os casos em que for detectada a presença de resíduos de agrotóxicos, deverá ser demonstrada sua inocuidade.

Subseção III - Do produto acabado

Art. 16. Deve ser apresentado laudo de análise do produto acabado, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos:

I - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido

pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade das matérias-primas vegetais;

II - análise quantitativa dos marcadores específicos de cada espécie ou controle biológico; e

III - resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do fitoterápico, de acordo com a forma farmacêutica solicitada.

§ 1º A opção por marcadores ativos ou analíticos deve ser tecnicamente justificada.

§ 2º Para associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não é possível, poderão ser apresentados os perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie.

§ 3º Para associações de espécies vegetais em que a identificação de marcadores não seja possível para alguma espécie no produto acabado, devem ser apresentados:

a - a justificativa da impossibilidade técnica de identificação na associação de um marcador específico de determinada espécie;

b - a documentação comprobatória de que os métodos analíticos normalmente aplicados em diferentes comprimentos de onda para a identificação na associação foram investigados;

c - a identificação dos marcadores nas espécies vegetais, durante o controle em processo, quando a identificação ainda for possível;

d - a identificação realizada imediatamente antes da introdução do IFAV no produto acabado;

e - os estudos de desenvolvimento do produto e dos lotes piloto, incluindo os perfis analíticos durante a adição gradual dos IFAV; e

f - o controle do registro dos lotes (histórico dos lotes).

Seção VI - Relatório de Segurança e Eficácia/Efetividade

Subseção I - Dos medicamentos fitoterápicos

Art. 17. A segurança e a eficácia dos medicamentos fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes:

I - ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia; ou

II - registro simplificado, que deverá ser comprovado por:

a) presença na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme Instrução Normativa-IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou

b) presença nas monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia (Community herbal monographs with well-established use) elaboradas pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (Committee on Herbal Medicinal Products - HMPC) da European Medicines Agency (EMA).

§ 1º Os medicamentos fitoterápicos que forem originados de matéria-prima vegetal listada no Anexo II desta Resolução devem obrigatoriamente cumprir as especificações ali dispostas.

§ 2º Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado brasileira.

Art. 18. Os ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia deverão seguir os parâmetros:

I - quando não existirem ensaios não clínicos que comprovem a segurança, esses deverão ser realizados seguindo, como parâmetro mínimo, a última versão publicada pela Anvisa do Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, no que for aplicável a medicamentos fitoterápicos; e

II - quando não existirem ensaios clínicos que comprovem a segurança e eficácia, esses deverão

ser realizados seguindo as Boas Práticas Clínicas (BPC), a norma vigente para realização de pesquisa clínica, a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, que aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica, o guia de "Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos", publicado pela OMS/MS, em 2008, e as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 446, de 11 de agosto de 2011, e da Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997, ou suas atualizações.

§ 1º Quando existirem em documentação técnico-científica ensaios não clínicos e clínicos publicados, esses devem ser apresentados à Anvisa para avaliação individual quanto à qualidade e à representatividade do estudo. Sendo válidos, não precisam ser realizados novos estudos pelo solicitante do registro, devendo ser apresentada à Anvisa a cópia de toda a documentação técnico-científica a eles correspondente.

§ 2º Os ensaios apresentados devem ter sido realizados com a mesma droga vegetal (quando essa for o produto acabado) ou derivado vegetal, indicação terapêutica e posologia que se pretende registrar.

§ 3º Todos os estudos clínicos conduzidos em território nacional devem ser submetidos à anuência prévia da Anvisa, segundo a RDC nº 39, de 5 de junho de 2008, ou suas atualizações.

§ 4º A aprovação prévia dos estudos conduzidos em território nacional é obrigatória para a utilização dos resultados desses estudos para fins de registro.

§ 5º Os ensaios clínicos previamente publicados em documentação técnico-científica devem apresentar resultados positivos estatisticamente significativos para a indicação terapêutica proposta.

Art. 19. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio da Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas.

Art. 20. Quando a comprovação da segurança e eficácia for efetuada por meio das monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, o solicitante deve seguir integralmente todas as informações constantes nessas monografias.

Art. 21. Para o registro de associações, todos os dados de segurança e eficácia deverão ser apresentados para a associação que se pretende registrar.

Parágrafo único. As documentações técnico-científicas podem ser apresentadas para as espécies vegetais em separado de forma complementar aos dados de segurança e eficácia.

Subseção II - Dos produtos tradicionais fitoterápicos

Art. 22. A segurança e a efetividade dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser comprovadas por uma das opções seguintes:

I - comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos; ou

II - registro simplificado, que deverá ser comprovado por:

a) presença na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN nº 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; ou

b) presença nas monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia (Community herbal monographs with traditional use) elaboradas pelo HMPC do EMA.

§ 1º Não podem constar na composição dos produtos tradicionais fitoterápicos as espécies descritas no Anexo I desta Resolução.

§ 2º Os produtos tradicionais fitoterápicos que forem originados de matéria-prima vegetal listada no Anexo II desta Resolução devem obrigatoriamente cumprir as especificações ali dispostas.

§ 3º Quando a droga vegetal ou o derivado que se pretende registrar constar tanto da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira, quanto de monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia, devem ser seguidas as especificações da Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado brasileira.

§ 4º O tempo de uso tradicional deverá ser comprovado para o IFAV na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto.

Art. 23. O uso tradicional deverá ser comprovado por meio de documentações técnico-científicas, que serão avaliadas conforme os seguintes critérios:

I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização;

II - alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica;

III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas;

IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas nas documentações técnico-científicas;

V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros; e

VI - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas.

Art. 24. A alegação de uso do produto tradicional fitoterápico deverá ser comprovada por meio das documentações técnico-científicas listadas no Anexo III desta Resolução, ou suas atualizações, e em pelo menos três delas deverão constar as seguintes informações:

I - nomenclatura botânica e parte da planta utilizada;

II - droga ou derivado vegetal utilizado; e

III - alegações de uso e via de administração.

Parágrafo único. A referência não pode citar outra referência utilizada na comprovação como fonte primária.

Art. 25. As seguintes informações devem ser apresentadas para a droga ou derivado vegetal que se pretende registrar:

I - modo de preparo; e

II - concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado, quando se tratar de derivado.

Parágrafo único. As informações de que trata este artigo devem ser referenciadas em pelo menos uma documentação técnicocientífica listada no Anexo III, ou suas atualizações, desta Resolução.

Art. 26. A posologia a ser pleiteada para o produto tradicional fitoterápico deve ser baseada em extensa revisão nas documentações técnico-científicas dispostas no Anexo III desta Resolução, ou suas atualizações, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as referências encontradas.

Parágrafo único. As documentações técnico-científicas utilizadas devem obrigatoriamente relatar a nomenclatura botânica e não apenas o nome popular da espécie vegetal.

Art. 27. Quando a comprovação da segurança e efetividade for efetuada por registro simplificado pela

presença na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado, conforme IN 2, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, o solicitante deve seguir integralmente as especificações ali definidas.

Art. 28. Quando a comprovação da segurança e efetividade for efetuada por meio do registro simplificado, utilizando-se as monografias de uso tradicional do EMA, deverão ser seguidas todas as informações constantes nessas monografias.

Art. 29. Não existindo documentação técnico-científica para um produto tradicional fitoterápico em associação, devem ser apresentados dados das espécies em separado e a justificativa da racionalidade da associação.

CAPÍTULO III - DO REGISTRO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS IMPORTADOS

Art. 30. Os fabricantes ou seus representantes que pretenderem comercializar fitoterápicos produzidos em território estrangeiro, além de cumprir os requisitos desta Resolução referentes à fabricação nacional, terão que apresentar:

- I - autorização da empresa fabricante para o registro, representação comercial e uso da marca no Brasil, quando aplicável;
- II - cópia do CBPFC emitido pela Anvisa para a empresa fabricante, atualizado, por linha de produção;
- III - cópia do CBPFC emitido pela Anvisa ou do protocolo do pedido de inspeção para esse 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;
- IV - laudo de análise com metodologia, especificação e resultados de controle da qualidade que o importador realizará, de acordo com a forma farmacêutica e apresentação, com o produto acabado, a granel ou na embalagem primária; e
- V - comprovação do registro do produto, emitida pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país de origem.

§ 1º Na impossibilidade de apresentação do documento solicitado no inciso V, deverá ser apresentada comprovação de registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional e aprovado em ato próprio da Anvisa.

§ 2º No caso de a Anvisa ainda não ter realizado inspeção na empresa fabricante, será aceito comprovante do pedido de inspeção sanitária à Anvisa, acompanhado de cópia do CBPFC, por linha de produção, emitido pelo órgão responsável pela vigilância sanitária do país fabricante.

§ 3º A Anvisa poderá efetuar a inspeção da empresa fabricante no país ou bloco de origem.

Art. 31. Deve ser enviada à Anvisa cópia dos resultados e da avaliação do teste de estabilidade na embalagem primária de comercialização seguindo o "Guia para a realização de estudos de estabilidade" publicado pela Anvisa na RE nº 1, de 29 de julho de 2005, ou suas atualizações.

Art. 32. O prazo de validade do produto importado a granel deve ser contado 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.

Art. 33. Todo o material relativo ao produto, tais como os relatórios de produção e controle da

qualidade e as informações contidas em rótulos, bulas, folhetos e embalagens devem estar em idioma português.

Art. 34. Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a devida autorização prévia para a importação.

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.

§ 1º 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.

§ 2º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de renovação de registro, mas impedirá sua aprovação.

§ 3º Nos casos dispostos nesta Resolução em que for solicitada a apresentação de Relatório de Farmacovigilância, ou Plano de Minimização de Risco, a documentação deverá ser protocolada por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos.

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.

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 empresa deverá proceder com nova notificação sempre que houver inclusões ou alterações em quaisquer informações prestadas por meio da notificação eletrônica.

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.

§ 1º Quando o produto tradicional fitoterápico a ser notificado for um chá medicinal, fica esse produto isento da apresentação de testes de estabilidade, desde que o prazo de validade estabelecido para o produto seja de até 1 (um) ano.

§ 2º Pode ser aceito um prazo de validade maior para um chá medicinal, desde que o fabricante apresente estudos de estabilidade, conforme definido no art. 9º desta Resolução, que garantam a manutenção das características do produto no período proposto, conforme o Guia para realização de estudos de estabilidade, publicado pela Anvisa na RE nº 1, de 29 de julho de 2005, ou suas atualizações.

§ 3º No momento da notificação, o solicitante deve apresentar o método utilizado, especificação e resultados obtidos dos testes dispostos nos artigos 13, 14, 15 e 16 dessa Resolução, devendo esses dados estar disponíveis para fins de inspeção ou de auditoria.

§ 4º No momento da notificação, o solicitante deve apresentar os estudos de estabilidade dispostos no art. 9º desta Resolução.

§ 5º A relação de produtos tradicionais fitoterápicos notificados e de fabricantes cadastrados será disponibilizada para consulta no sítio eletrônico da Anvisa imediatamente após a realização da notificação.

Art. 38-A. Os produtos tradicionais fitoterápicos isentos de registros e regularizados mediante notificação ficam sujeitos ao pagamento da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária instituída pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.

Art. 39. Quando se tratar de um chá medicinal, deixa de ser obrigatória a exigência constante no inciso II do art. 16, exceto nos casos em que for solicitado um prazo de validade superior a 1 (um) ano.

Art. 40. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, os modelos de embalagem e folheto informativo dispostos no Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.

Art. 41. O fabricante deve adotar, integral e exclusivamente, as informações padronizadas na última edição do FFFB.

Art. 42. As informações apresentadas na notificação são de responsabilidade do fabricante e objeto de controle sanitário pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Art. 43. O fabricante deve realizar todos os testes descritos na monografia farmacopeica específica reconhecida.

Art. 44. 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 esta Resolução.

CAPÍTULO VI - DA RENOVAÇÃO DA NOTIFICAÇÃO

Art. 45. A renovação da notificação será feita no sítio eletrônico da Anvisa com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data de vencimento da notificação já concedida. Parágrafo único. No momento da renovação de que trata o caput, deverão ser apresentados:

- I - os testes de controle da qualidade exigidos nos artigos 13, 15 e 16 desta norma realizados com o último lote fabricado; e
- II - o último estudo de estabilidade de acompanhamento concluído, o qual não precisará ser apresentado apenas quando se tratar do estabelecido no § 1º do art. 38.

CAPÍTULO VII - DAS EMBALAGENS, BULA E DO FOLHETO INFORMATIVO

Art. 46. Os medicamentos fitoterápicos devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula, conforme RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, que "Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde", ou suas atualizações; e os produtos tradicionais fitoterápicos devem ser acompanhados de folheto informativo, conforme o Capítulo VIII e Anexo IV desta Resolução.

Art. 47. Os layouts dos rótulos das embalagens primária e secundária de medicamentos fitoterápicos devem seguir a RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, que Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos, ou suas atualizações; e os dos produtos tradicionais fitoterápicos devem seguir o disposto no Capítulo VIII desta Resolução.

CAPÍTULO VIII - DA EMBALAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Art. 48. Deve ser utilizada fonte Times New Roman, com tamanho mínimo de 10 pt (dez pontos) e espaçamento simples entre as letras no folheto informativo.

Art. 49. As letras utilizadas nas embalagens dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser de fácil leitura.

Art. 50. Não poderão constar nas embalagens e folheto informativo de produtos tradicionais fitoterápicos, designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro e confusão quanto à origem, procedência, natureza, forma de uso, finalidade de uso, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades diferentes daquelas propostas no registro ou notificação.

§ 1º É proibido:

- I - incluir imagens de pessoas fazendo uso do produto tradicional fitoterápico;
- II - incluir selos, marcas nominativas, figurativas ou mistas de instituições governamentais, entidades filantrópicas, fundações, associações e sociedades médicas, organizações não governamentais, associações que representem os interesses dos consumidores ou dos profissionais de saúde e selos de certificação de qualidade, exceto se exigidos em normas específicas;
- III - incluir imagens ou figuras que remetam à indicação do sabor do produto tradicional fitoterápico;
- IV - usar expressões ou imagens que possam sugerir que a saúde de uma pessoa poderá ser afetada por não usar o produto tradicional fitoterápico;
- V - usar expressões ou imagens que possam sugerir que o produto possua um efeito potencialmente mais intenso que a de um outro medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado;
- VI - utilizar rótulos com layout semelhante ao de um medicamento fitoterápico ou de um produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado anteriormente por outra empresa;
- VII - utilizar rótulos com layout semelhante para medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico registrado ou notificado pela mesma empresa;
- VIII - utilizar rótulos com o termo medicamento ou algum outro que tenha sinonímia com esse; e
- IX - utilizar o termo produto natural ou congêneres que transmitam a ideia de que o produto é inócuo.

§ 2º É permitido:

- I - utilizar figuras anatômicas a fim de orientar o consumidor sobre a correta utilização do produto; e
- II - informar o sabor do produto tradicional fitoterápico.

Art. 51. No caso de serem incluídas na embalagem do produto tradicional fitoterápico as logomarcas das empresas titulares do registro ou notificação, fabricantes e responsáveis pela embalagem, elas devem ter dimensão máxima de 50% (cinquenta por cento) do tamanho do nome comercial e não prejudicar a presença das informações obrigatórias.

Seção I - Da embalagem

Art. 52. As embalagens devem garantir a proteção do produto contra contaminações e efeitos da luz e umidade e apresentar lacre ou selo de segurança que garanta a inviolabilidade do produto.

Art. 53. Os produtos tradicionais fitoterápicos deverão possuir embalagem primária e secundária.

Parágrafo único. Na hipótese de a empresa fazer constar em uma embalagem única todas as informações previstas nas Subseções I e II desta Seção, de forma legível, o produto tradicional fitoterápico poderá ter apenas a embalagem primária.

Art. 54. Nos chás medicinais, recomenda-se que a embalagem contenha doses individualizadas ou um medidor apropriado à dose a ser utilizada.

Art. 55. As embalagens devem conter mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

Art. 56. É facultativo incluir nas embalagens secundárias ou, na sua ausência, nas embalagens primárias, a tinta reativa e sob a mesma a palavra "Qualidade" e a logomarca da empresa titular do registro, caso elas contenham mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

§ 1º Os medicamentos fitoterápicos sem exigência de prescrição médica e os produtos tradicionais fitoterápicos devem colocar a tinta reativa na altura do local que corresponde à faixa de restrição de uso.

§ 2º Qualquer outro local da face externa da embalagem pode ser utilizado, desde que seja justificado tecnicamente, não afete as demais exigências legais e seja colocada uma indicação ao consumidor do local onde se deve raspar.

Subseção I - Das informações para embalagem secundária

Art. 57. Nos rótulos das embalagens secundárias dos produtos tradicionais fitoterápicos, devem ser inseridas exclusivamente as seguintes informações:

I - nome comercial do produto tradicional fitoterápico;

II - nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica;

III - concentração do IFAV, conforme o caso:

- a) quando o produto tradicional fitoterápico tiver como IFAV um derivado vegetal, a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela quantidade de cada derivado vegetal, em peso ou volume, a correspondência em marcadores e a descrição do derivado;
- b) quando o produto tradicional fitoterápico tiver como IFAV uma droga vegetal que será utilizada em forma farmacêutica, a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela quantidade de cada droga vegetal, em peso, da droga utilizada e a correspondência em marcadores; ou
- c) quando o produto tradicional fitoterápico for constituído de droga vegetal que será utilizada como chá medicinal, a concentração de cada droga vegetal será dada pela quantidade expressa como dose individual da droga vegetal;

IV - a via de administração;

V - a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;

VI - a quantidade total de acessórios dosadores que acompanham as apresentações, quando aplicável;

VII - a forma farmacêutica;

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 ou notificação o uso do produto tradicional fitoterápico, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de produto tradicional fitoterápico sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro ou notificação;

IX - a frase: "Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado.";

X - a frase: "Utilizado como", complementado pela respectiva alegação de uso, conforme aprovado no registro ou notificação;

XI - a frase: "Se os sintomas persistirem, procure orientação de um profissional de saúde.";

XII - as contraindicações do produto;

XIII - os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do produto tradicional fitoterápico;

XIV - nome e endereço completo da empresa titular do registro ou da notificação no Brasil;

XV - o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro ou da notificação, citando a cidade e o estado, precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da empresa titular do registro ou "Notificado por:" antes dos dados da empresa titular da notificação;

XVI - o nome e endereço da empresa fabricante, quando o produto tradicional fitoterápico for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro ou da notificação;

XVII - o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do produto tradicional fitoterápico, quando ela diferir da empresa titular do registro ou da notificação ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" ou "Notificado por:", conforme o caso, ou "Importado por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro ou da notificação;

XVIII - número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) da empresa titular do registro ou da notificação;

XIX - a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável;

XX - nome do responsável técnico e respectivo número de Conselho Regional de Farmácia (CRF);

XXI - o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou da notificação;

XXII - número do lote;

XXIII - data de fabricação;

XXIV - prazo de validade;

XXV - código de barras;

XXVI - o nome comercial do medicamento ou, na sua falta, a denominação genérica de cada princípio ativo pela Denominação Comum Brasileira (DCB) em sistema Braille; e

XXVII - a frase em caixa alta e negrito: **PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO**.

§ 1º Poderá ser adicionada uma imagem da parte das espécies vegetais utilizadas no produto tradicional fitoterápico.

§ 2º Quando se tratar de produto tradicional fitoterápico registrado, deve ser inserida a sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde, conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

§ 3º Quando se tratar de produto tradicional fitoterápico notificado, deve ser inserida a frase: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº XX/XXXX", completando com o número desta Resolução, sucedido pelo ano de sua publicação.

§ 4º Para os chás medicinais para os quais não seja necessária a realização dos estudos de estabilidade, os cuidados de conservação a serem informados devem ser: conservar em temperatura ambiente (de 15 a 30° C) e proteger da luz e umidade.

Art. 58. Nos rótulos das embalagens secundárias dos produtos tradicionais fitoterápicos devem ser inseridas as seguintes frases de advertência:

I - "MANTER FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS", em caixa alta; e

II - "Informações ao paciente, posologia, modo de usar e efeitos indesejáveis: vide folheto informativo".

Parágrafo único. No caso de contraindicação, precaução ou advertência para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, deve-se incluir, em negrito, as frases de advertências previstas na RDC no 137, de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Subseção II - Das informações para embalagem primária

Art. 59. Os rótulos das embalagens primárias de produto, tradicional fitoterápico devem conter as seguintes informações:

- I - nome comercial do produto tradicional fitoterápico;
 - II - nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica;
 - III - concentração do IFAV, conforme o inciso III do art. 57;
 - IV - a via de administração;
 - V - o nome do titular do registro ou sua logomarca, desde que essa contenha o nome da empresa;
 - VI - o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou da notificação;
 - VII - número do lote; e
 - VIII - prazo de validade.
- § 1º É permitido incluir o nome ou as logomarcas das empresas responsáveis pela fabricação e embalagem dos medicamentos, desde que essa contenha o nome da empresa e seja informada a etapa da cadeia de sua responsabilidade, incluindo as frases: "Fabricado por:", "Embalado por:", e que não se prejudique a legibilidade das informações exigidas para a embalagem primária.
- § 2º É permitido incluir as demais informações previstas para a embalagem secundária na embalagem primária, desde que sejam inseridas integralmente e não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias.
- § 3º É facultativo incluir a data de fabricação do produto tradicional fitoterápico.

Seção II - Do folheto informativo

Art. 60. Quanto à forma, o folheto informativo do produto tradicional fitoterápico deve, além do disposto no art. 48:

- I - apresentar colunas de texto com, no mínimo, 50 mm (cinquenta milímetros) de largura e ter o texto alinhado à esquerda ou justificado, hifenizado ou não;
 - II - quando houver necessidade, o limite de redução do espaçamento entre letras será de -10% (menos dez por cento);
 - III - utilizar caixa alta e negrito para destacar os itens padrões do folheto informativo, descritos nos incisos I, II e III, bem como para as perguntas padrão dispostas no Anexo IV;
 - IV - possuir texto itálico apenas para nomes científicos; e
 - V - ser impresso na cor preta em papel branco de forma que, quando o folheto informativo estiver sobre uma superfície, a visualização da impressão na outra face não interfira na leitura.
- § 1º Para a impressão de folheto informativo em formato especial, com fonte ampliada, deve ser utilizada a fonte Verdana com tamanho mínimo de 24 pt (vinte e quatro pontos), com o texto corrido, não devendo apresentar colunas.
- § 2º Para a impressão de folheto informativo em formato especial, em Braille, o arranjo dos pontos e o espaçamento entre as celas Braille devem atender às diretrizes da Comissão Brasileira de Braille (CBB) e das Normas Brasileiras de Acessibilidade editadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Art. 61. Quanto ao conteúdo, o folheto informativo deve conter integral e exclusivamente as informações padronizadas no Anexo IV, seguindo a ordem estabelecida no Anexo.

Art. 62. Nenhuma informação além das dispostas nesta Resolução pode estar presente no folheto informativo.

CAPÍTULO IX - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

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

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

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

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

Parágrafo único. Caso todas as informações apresentadas na notificação estejam corretas, a Anvisa procederá ao cancelamento do registro concomitantemente à liberação da notificação do produto.

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

Art. 67. Para as petições que já estejam protocoladas na Anvisa, será concedido o prazo de 6 (seis) meses para protocolo das adequações necessárias, contados a partir da data de publicação desta Resolução.

Art. 68. A Anvisa poderá realizar auditorias e solicitar análise fiscal para monitoramento da qualidade e da conformidade do medicamento fitoterápico e do produto tradicional fitoterápico com as informações apresentadas no registro/renovação/notificação.

Art. 69. O disposto na presente Resolução não prejudica a aplicação de disposições mais estritas a que estejam sujeitas as substâncias entorpecentes, psicotrópicas e precursores ou qualquer outro produto submetido a controle especial, conforme o disposto na RDC nº 39, de 9 de julho de 2012, que "Dispõe sobre a atualização do Anexo I, Listas de substâncias entorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e dá outras providências", ou suas atualizações.

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

Art. 71. Se um produto for registrado por registro simplificado com base na Lista de registro simplificado brasileira ou nas monografias de uso bem estabelecido ou de uso tradicional do EMA e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou a monografia do EMA vier a ser revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e eficácia/efetividade, conforme determina esta Resolução, e manter o registro.

Parágrafo único. As modificações implementadas conforme adequação prevista no caput devem estar disponíveis ao consumidor no período máximo de seis meses após a sua aprovação pela Anvisa.

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.

Art. 73. Ficam revogadas as Resoluções de Diretoria Colegiada da Anvisa:

- RDC nº 14, de 31 de março de 2010, e
- RDC nº 10, de 9 de março de 2010,
- a Resolução - RE nº 90, de 16 de março de 2004, e
- a Instrução Normativa - IN nº 5, de 31 de março de 2010.

Art. 74. Esta Resolução entra em vigor na data da sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I - LISTA DE ESPÉCIES QUE NÃO PODEM SER UTILIZADAS NA COMPOSIÇÃO DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Abrus precatorius (sementes e raízes)	Heliotropium spp.
Acorus calamus	Ipomoea carnea subsp. Fistulosa (folhas)
Ageratum conyzoides	Ipomoea burmanni (Rivea corymbosa)
Aleurites fordii (folhas, frutos e sementes)	Ipomoea hederacea
Aleurites moluccanus (sementes e frutos)	Ipomoea violacea (Ipomoea tricolor)
Allamanda cathartica	Jatropha curcas
Amanita spp.	Lantana camara (frutos e folhas)
Anadenanthera peregrina	Lithraea brasiliensis
Anadenanthera macrocarpa (sementes e folhas)	Lithraea molleoides
Argemone mexicana (folhas, flores e sementes)	Lobelia inflata
Argyreia nervosa	Lophophora spp.
Aristolochia spp.	Manihot esculenta
Asarum spp.	Melia azedarach (parte aérea e frutos)
Asclepias curassavica	Microsporum audouinni
Aspergillus fumigates	Microsporum canis
Aspergillus nidulans	Nerium oleander
Aspergillus niger	Nicotiana glauca
Aspergillus sydowi	Nicotiana tabacum
Aspergillus terreus	Opuntia cylindrica
Baccharis coridifolia	Palicourea marcgravii
Banisteriopsis caapi	Papaver bracteatum
Brugmansia arborea	Pedilanthus tithymaloides
Brugmansia suaveolens	Peganum harmala
Brunfelsia uniflora	Petasites spp.
Calotropis procera	Petiveria alliacea
Cannabis spp.	Piptadenia macrocarpa
Catha edulis	Piptadenia peregrina
Claviceps paspali	Plumbago scandens (folhas e raízes)
Combretum glaucocarpum (folhas)	Prestonia amazonica
Conocybe spp.	Psilocybe spp.
Consolida ajacis	Pteridium aquilinum
Cnidoscolus phyllacanthus (folhas e espinhos)	Rhizopus oligosporus
Crotalaria spp.	Salvia divinorum
Cryptostegia grandiflora	Senecio spp.
Cynoglossum officinale	Sida acuta
Datura spp. (folhas, frutos e sementes)	Sophora secundiflora
Dieffenbachia seguine	Spartium junceum
Epidermophyton floccosum	Spigelia anthelmia
Erythroxylum coca	Stropharia cubensis

Euphorbia tirucalli (látex)	Strychnos gauthieriana
Ficus pumila (folhas e látex)	Strychnos ignatii (Ignatia amara)
Geotrichum candidum	Thevetia peruviana
Gloriosa superba	Trichophyton spp.
Gymnopilus spp.	Tussilago farfara
Haemadictyon spp.	Viola sebifera

spp. - todas ou quaisquer espécies do gênero.

Deve-se verificar as sinônimas botânicas das espécies citadas as quais também estão proibidas.

ANEXO II - LISTA DE ESPÉCIES VEGETAIS COM RESTRIÇÕES PARA O REGISTRO/NOTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

Arnica spp.	O IFAV só pode ser utilizado para uso externo
Espécies com alcaloides pirrolizidínicos	A exposição diária de alcaloides pirrolizidínicos não pode ser superior a 1 ppm, ou seja 1 mcg/g
Mentha pulegium	Só pode ser utilizado se a posologia proposta para o produto não exceder uma dosagem diária de tujona de 3 a 6 mg
Ricinus communis	Só pode ser utilizado o IFAV óleo fixo obtido exclusivamente das sementes
Solanum (quaisquer espécies)	Se o IFAV é para qualquer uso que não o externo, não pode conter mais que 10 mg (dez miligramas) de alcaloides esteroidais
Symphytum officinale	O IFAV só pode ser utilizado para uso externo

Deve-se verificar as sinônimas botânicas das espécies citadas as quais também terão restrições.

ANEXO III - LISTA DE REFERÊNCIAS PARA A COMPROVAÇÃO DA TRADICIONALIDADE DE USO

1-AMARAL, A.C.F.; SIMÕES, E.V.; FERREIRA, J.L.P. Coletânea científica de plantas de uso medicinal. FIOCRUZ. Rio de Janeiro, Brasil: Abifito, 2005.

2-AMERICAN HERBAL PHARMACOPOEA. American herbal pharmacopoea and therapeutic compendium - Monografias.

3-ANFARMAG. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais. Fitoterapia magistral. Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. Publicações Anfarmag. 2005.

- 4-ARGENTINA. Listado de drogas vegetales que se incluyen en el registro de medicamentos fitoterapicos de larga tradición. ANMAT, 2009.
- 5-BARBOSA, WLR et al. Etnofarmácia. Fitoterapia popular e ciência farmacêutica. Belém: Editora CRV. 2011.
- 6-BARRET, M. The handbook of clinically tested herbal Medicines. Vol. 1 e 2, 2004.
- 7-BLUMENTHAL, M.; GOLDBERG, A.; BRINCKMANN, J. Herbal medicine - Expanded commission E monographs. 1.ed. Newton, MA, EUA: American Botanical Council. 2000.
- 8-BLUMENTHAL, M. The ABC clinical guide to herbs. Austin, USA: The American Botanical Council, 2003.
- 9-BIESKI, IGC, MARI GEMMA, C. Quintais medicinais. Mais saúde, menos hospitais - Governo do Estado de Mato Grosso. Cuiabá. 2005.
- 10-BORRÁS, M.R.L. Plantas da Amazônia: medicinais ou mágicas. Plantas comercializadas no Mercado Municipal Adolpho Lisboa. Valer Editora. 2003.
- 11-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 1992. v.1.
- 12-BRADLEY, P.R. British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Bournemouth, UK: British Herbal Medicine Association, 2006. v.2.
- 13-BRANDÃO, M.G.L.; ZANETI, N.N.S. Plantas Medicinais da Estrada Real. Belo Horizonte: Editora O Lutador, 2008.
- 14-Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de pesquisa de plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília, 2006.
- 15-CÁCERES, A. Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria USAC, MSPAS, 2009.
- 16-CARDOSO, CMZ. Manual de controle de qualidade de matérias - primas vegetais para farmácia magistral. Pharmabooks. 2009.
- 17-CARVALHO, J.C.T. Fitoterápicos anti-inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. Ribeirão Preto, Brasil: Tecmedd Editora, 2004.
- 18-CARVALHO, J.C.T. Formulário Médico- Farmacêutico de Fitoterapia. 2º Edição, Pharmabooks, 2005.
- 19-COLETTO, L. M. M. et al. Plantas medicinais: nativas dos remanescentes florestais do oeste do Paraná. Coordenação: Assessoria de Comunicação Social. Foz de Iguaçu: Itaipu Binacional, 2009.
- 20-DERMARDEROSIAN, A. (coed.) et al. The Review of Natural Products - The most complete source of natural product information. St. Louis, USA: Wolters Kluwer Health, 2008.
- 21-DUKE, JAMES, A. Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America. CRC Press, Taylor and Francis Group, LLC, 2009.
- 22-EBADI, M.S. Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine. CRC Press LLC, 2002.
- 23-EUROPEAN SCIENTIFIC COOPERATIVE ON PHYTOTHERAPY (ESCOP). Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2 ed. Exeter, UK: European Scientific Cooperative on Phytotherapy and Thieme, 2003.
- 24-FETROW, C.W.; AVILA, J.R. Manual de medicina alternativa para o profissional. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2000.
- 25-GARCIA, A.A. Fitoterapia: vademecum de prescripción. Plantas medicinales. 3ª edición. Barcelona, España: Masson, 1998.
- 26-GILBERT, B.; FERREIRA, J.L.P.; ALVES, L.F. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. FIOCRUZ. Curitiba, Brasil: Abifito, 2005.
- 27-GRUENWALD, J et al. PDR for herbal medicines. 2000.
- 28-GUPTA, M.P. Plantas medicinales iberoamericanas. Bogotá: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología, Cyted, Convenio Andrés Bello. 2008.

- 29-GUTIÉRREZ, I.E.M. et al. Plantas medicinais do semiárido conhecimentos populares e acadêmicos. EDUFBA. 2010.
- 30-HIRT, H.M.; M'PIA, B. Medicina natural nos trópicos. 2004.
- 31-IEPA. Farmácia da terra - Plantas medicinais e alimentícias. 2ª ed. Macapá. 2005.
- 32-ÍNDICE TERAPÊUTICO FITOTERÁPICO. EPUB. 2008.
- 33-LAINETTI, R.; BRITO, N.R.S. A cura pelas ervas e plantas medicinais brasileiras. Rio de Janeiro: Grupo Ediouro Editora Tecnoprint. 1979.
- 34-LIMA, J.L.S. et al. Plantas medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil. Campina Grande, 2006.
- 35-Listas oficiais de Programas de Fitoterapia em Municípios e Estados do país.
- 36-LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. 2ª edição. Nova Odessa, Brasil: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008.
- 37-MASSON, S.A. Fitoterapia - Vademecum de Prescripcion, 4ª ed. Elsevier, 2003.
- 38-MATOS, F.J.A. As plantas das Farmácias Vivas. Fortaleza. 1997a.
- 39-MATOS, F.J.A. O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha. 2 ed. UFC Edições. 1997b.
- 40-MATOS, F.J.A. Farmácias vivas. UFC Edições. 4ª ed. Fortaleza. 2002.
- 41-MATOS, F.J.A. Plantas medicinais. Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste Brasileiro. 3ª ed. Editora UFC. Fortaleza, 2007.
- 42-MATOS, F.J.A.; VIANA, G.S.B.; BANDEIRA, M.A.M. Guia fitoterápico. Fortaleza. 2001.
- 43-MCKENNA, D. J. et al. Botanical medicines - The desk reference for major herbal supplements. New York, USA: Haworth Herbal Press, 2002
- 44-MELO-DINIZ et al. Memento de plantas medicinais. As plantas como alternativa terapêutica. Aspectos populares e científicos. Ed. UFPB. 2006.
- 45-Monografias, dissertações ou teses aprovadas em instituições de ensino superior nacionais ou internacionais.
- 46-NEWALL, C.A.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. Herbal medicines-a guide for health-care professionals. London, Reino Unido: The Pharmaceutical Press. 1996.
- 47-Monografias do Natural Health Products Directorate's (NHPD), disponíveis em: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/index-eng.php>
- 48-MILLS, S.; BONE, K. The essential guide to herbal safety. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
- 49-MILLS, S.; BONE, K. Principles and practice of phytotherapy - Modern herbal medicine. St. Louis, USA: Elsevier Churchill Livingstone, 1999.
- 50-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. 1999.
- 51-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 2. 2004.
- 52-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 3. 2007.
- 53-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. 2009.
- 54-OMS. Organização Mundial da Saúde. WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). 2010.
- 55-PANIZZA, S.T.; VEIGA, R.S. & ALMEIDA, M.C. Uso tradicional de plantas medicinais e fitoterápicos. São Luís: CONBRAFITO, 2012.
- 56-PEREIRA, M.A.S., et al. Implantação da fitoterapia no município de Jardinópolis - SP. Ribeirão Preto: Legis Summa, 2008.
- 57-PHYSICIANS DESK REFERENCE. PDR for herbal medicines. 4 ed. Montvale, USA: Thomson Healthcare, 2007.
- 58-PROPLAM - Guia de Orientações para implantação do Serviço de Fitoterapia. Rio de Janeiro. 2004.

- 59-Publicações científicas indexadas em revistas nacionais ou internacionais.
- 60-RODRIGUES, A.G. et al. A fitoterapia no SUS e o programa de plantas medicinais da Central de medicamentos. Brasília. 2006.
- 61-SÁNCHEZ, O; ÁNGEL, R. Manual de agrotecnología de plantas medicinales nativas. San José, Costa Rica: Ediciones Sanabria. 2007.
- 62-SILVA JÚNIOR, A.A. Essentia herba: plantas bioativas. Florianópolis: Epagri, 2006. v.2.
- 63-SIMÕES, C.M.O. et. al. Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul. 5ª ed. Editora da Universidade UFRGS. 1998.
- 64-SOUSA, M.P. et al. Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais brasileiras. 2 ed. Fortaleza, Brasil: Editora UFC, 2004.
- 65-TRAMIL. Hacia una farmacopea caribeña (TRAMIL 7). Santo Domingo: Editora Lionel Germón Robineau, 1995.
- 66-VIANA, G.; LEAL, L. K.; VASCONCELOS, S. Plantas medicinais da Caatinga: atividades biológicas e potencial terapêutico. Fortaleza: Expressão Gráfica e Editora, 2013.
- 67-WITCHEL, M et al. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis. 3 ed. Medpharm. CRC Press. Washington. 2004.

ANEXO IV - INFORMAÇÕES A SEREM DISPONIBILIZADAS NO FOLHETO INFORMATIVO DO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

I - identificação do produto tradicional fitoterápico:

- a) nome comercial;
- b) nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica completa;
- c) parte da planta utilizada; e
- d) a frase em negrito: Produto registrado com base no uso tradicional, não sendo recomendado seu uso por período prolongado.

II - informações quanto às apresentações e composição:

- a) a forma farmacêutica;
- b) a composição qualitativa e quantitativa, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, sendo que a concentração deve seguir o disposto no inciso III do art. 57;
- c) para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB;
- d) a quantidade total de peso, volume líquido e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;
- e) a quantidade total de acessórios dosadores que acompanham as apresentações, quando aplicável;
- f) a via de administração, em caixa alta e negrito;
- g) a frase, em caixa alta e negrito, "USO ADULTO" ou "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE___" ou "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro ou na notificação o uso do produto tradicional fitoterápico, ou "USO ADULTO e PEDIÁTRICO", no caso de produto tradicional fitoterápico sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro ou notificação;
- h) para a forma farmacêutica líquida, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final; e
- i) para produtos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gota);

III - informações ao paciente:

1.PARA QUÊ ESTE PRODUTO É INDICADO?

Descrever as alegações de uso devidamente registradas na Anvisa.

2. COMO ESTE PRODUTO FUNCIONA?

Descrever, resumidamente, as ações do produto em linguagem acessível à população. Informar o tempo médio estimado para início da ação farmacológica do produto, quando aplicável.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE PRODUTO?

Incluir as contraindicações relatadas na documentação técnico-científica.

Incluir as seguintes frases em negrito:

"Este produto é contraindicado para uso por (informando a população especial conforme aprovado no registro ou notificação).

"Este produto é contraindicado para menores de _____" (citando a idade em meses ou anos). _____",

"Mulheres grávidas ou amamentando não devem utilizar este produto, já que não há estudos que possam garantir a segurança nessas situações".

No caso de contraindicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas na RDC no 137, de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE PRODUTO?

Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do produto, conforme aprovado no registro ou notificação.

Incluir alterações de condições fisiológicas, informando aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Mesmo quando não há relatos, é necessário incluir a frase em negrito: "Não há casos relatados que o uso deste produto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas". No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas na RDC 137 de 20 de maio de 2003, ou suas atualizações.

Incluir interações relatadas na literatura científica com outros produtos, como plantas, medicamentos e alimentos. Mesmo quando não há relatos, é necessário incluir a frase em negrito: "Não há casos relatados que o uso deste produto interaja com outros produtos, como plantas, medicamentos e alimentos".

Incluir as frases:

"Caso os sintomas persistam ou piorem, ou apareçam reações indesejadas não descritas na embalagem ou no folheto informativo, interrompa seu uso e procure orientação do profissional de saúde";

"Se você utiliza medicamentos de uso contínuo, busque orientação de profissional de saúde antes de utilizar este produto"; e

"Este produto não deve ser utilizado por período superior ao indicado, ou continuamente, a não ser por orientação de profissionais de saúde".

"Informe ao seu profissional de saúde todas as plantas medicinais e fitoterápicos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre produtos e plantas medicinais e

mesmo entre duas plantas medicinais quando administradas ao mesmo tempo.
"Este produto contém álcool no teor de ____." (informando o teor alcoólico).

5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE PRODUTO?

Descrever os cuidados específicos de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento do produto, conforme estudo de estabilidade. Informar o prazo de validade do produto a partir da data de fabricação, aprovada no registro ou notificação, citando o número de meses.

Incluir as seguintes frases em negrito:

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.";

"Não use produto com prazo de validade vencido."

" Para sua segurança, guarde o produto na embalagem original."; Incluir os cuidados específicos de conservação do produto tradicional fitoterápico uma vez abertos ou preparados para uso, quando sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original.

Para os chás medicinais para os quais não seja necessária a realização dos estudos de estabilidade, os cuidados de conservação a serem informados devem ser: conservar em temperatura ambiente (de 15 a 30° C) e proteger da luz e umidade.

Incluir a frase em negrito:

"Após aberto, válido por ____" (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudo de estabilidade do produto tradicional fitoterápico).

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do produto, conforme aprovado no registro ou notificação.

Incluir as frases em negrito:

"Antes de usar, observe o aspecto do produto. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo"; e "Este produto deve ser mantido fora do alcance das crianças."

6.COMO DEVO USAR ESTE PRODUTO?

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do produto.

Inserir a frase: Os produtos tradicionais fitoterápicos não devem ser administrados pelas vias injetável e oftálmica.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações; - dose para forma farmacêutica e concentração, expressas, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo;

- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;
- intervalos de administração (em minutos ou horas);
- vias de administração;
- orientações para cada alegação de uso nos casos de posologias distintas;
- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no

registro ou notificação; e

- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Conforme a característica da forma farmacêutica, incluir as frases em negrito:

"Este produto não deve ser partido, aberto ou mastigado.", no caso de comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras formas farmacêuticas que couber, ou

"Este produto não deve ser cortado.", no caso de adesivos e outras que couber.

Quando se tratar de chá medicinal, incluir as frases, conforme o caso:

1. se utilizada por infusão, deverá constar a seguinte frase: "colocar (o número de) mL ou (o número de) medida de água fervente sobre (o número de) g ou (o número de) medida do produto em um recipiente apropriado. Abafar por cerca de 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar";

2. se utilizada por decocção, deverá constar a seguinte frase: "colocar (o número de) g ou (o número de) medida do produto em (o número de) quantidade de água fria e ferver por cerca de 3 a 5 minutos, deixar em contato por aproximadamente 15 minutos, coar, se necessário, e utilizar"; ou

3. se utilizada por maceração com água, deverá constar a seguinte frase: "cobrir (o número de) g ou (o número de) medida do produto com (o número de) mL ou (o número de) medida de água e deixar em temperatura ambiente por (o número de) horas; agitar ocasionalmente, coar, se necessário, e utilizar";

4. incluir a frase: "Preparar imediatamente antes do uso". Essa frase é dispensada para algumas espécies vegetais em que há a orientação de preparo para mais de uma dose a ser utilizada no mesmo dia.

5. incluir a frase: "Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este produto, procure orientação com seu farmacêutico ou profissional de saúde. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu profissional de saúde.".

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;

- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);

- o volume final do produto preparado; e

- concentração do produto preparado.

7.O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE PRODUTO?

Descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida), quando for o caso.

Incluir a seguinte frase, em negrito: "Em caso de dúvidas, procure orientação de profissional de saúde."

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE PRODUTO PODE ME CAUSAR?

Informar as reações adversas, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma. Quando não se conhece a frequência delas, deve-se incluir a frase em negrito: "A frequência de ocorrência dos efeitos indesejáveis não é conhecida."; e Incluir as frases:

"Informe ao seu profissional de saúde o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do produto. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)."

"Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www._____](http://www._____.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA).

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTA PRODUTO?

Descrever os sintomas que caracterizam a superdose e orientar quanto às medidas preventivas que amenizam o dano até a obtenção de socorro, quando aplicável. Inserir as frases em negrito: "Em caso de uso de grande quantidade deste produto, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou folheto informativo, se possível."

"Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder."

Quando não se têm relatos de casos de superdose, deve-se incluir a frase em negrito: "Não há casos de superdose relatados".

IV - dizeres legais:

Informar a sigla "MS" mais o número de registro no Ministério da Saúde, quando se tratar de produto tradicional fitoterápico registrado, conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais.

Inserir, quando se tratar de produto tradicional fitoterápico notificado, a seguinte frase: "PRODUTO NOTIFICADO NA ANVISA nos termos da RDC nº XX/XXXX", completando com o número da Resolução vigente, sucedido pelo ano de sua publicação. Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro ou notificação.

Informar o nome e endereço da empresa titular do registro ou notificação no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro ou notificação.

Inserir a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável. Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro ou notificação.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro ou notificação, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Fabricado por:" e

inserindo a frase "Registrado por: ou Notificado por:" antes dos dados da detentora do registro.

Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o produto for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro ou notificação.

Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do produto, quando ela diferir da empresa titular do registro ou notificação, ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por: ou Notificado por:" ou "Importado por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro ou notificação;

Informar, se descrito na embalagem do produto, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do produto, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Comercializado por" e incluindo a frase "Registrado por: ou Notificado por:" antes dos dados da detentora do registro ou notificação.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro ou notificação, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do produto, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Incluir as seguinte frases, quando for o caso:

"Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica."

"Venda proibida ao comércio. (para os produtos com destinação institucional)."

Incluir, exceto nos textos de bula a serem submetidos eletronicamente à Anvisa, uma das seguintes frases, conforme o caso, em negrito: "Este folheto informativo foi aprovado pela Anvisa em (dia/mês/ano)" (informando a data de publicação do folheto no Bulário Eletrônico).

"Este folheto informativo foi atualizado conforme Folheto Informativo Padrão aprovado pela Anvisa em (dia/mês/ano)" (informando a data de publicação do respectivo Folheto Informativo na área de bulas do sítio eletrônico da Anvisa com o qual o folheto foi harmonizado e/ou atualizado).

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

ANEXO V - LISTA DE AGROTÓXICOS SELECIONADOS PARA ANÁLISE

1	2,4-D
2	Abamectina
3	Acefato
4	Acetamiprido

5	Acrinatrina
6	Alacloro
7	Aldicarbe
8	Aldrin

9	Aletrina
10	Ametrina
11	Atrazina
12	Azaconazole

13	Azinfós-Etílico
14	Azinfós-metilico
15	Azoxistrobina
16	Benalaxil
17	Benfuracarbe
18	Bentazona
19	Bifentrina
20	Bitertanol
21	Boscalida
22	Bromacila
23	Bromopropilato
24	Bromuconazol
25	Bupirimate
26	Buprofenzina
27	Cadusafós
28	Captana
29	Carbaril
30	Carbendazim
31	Carbofenotiona
32	Carbofurano
33	Carbosulfano
34	Carboxina
35	Cianazina
36	Ciazofamida

37	Ciflutrina
38	Cimoxanil
39	Cipermetrina
40	Ciproconazol
41	Ciprodinil
42	Ciromazina
43	Cletodim
44	Clofentezina
45	Clomazona
46	Clorantraniliprole
47	Clordano
48	Clorfenapir
49	Clorfenvinfós
50	Clorfluazurom
51	Clorimuróm-etílico
52	Clormequate
53	Clorotalonil
54	Clorpirifós
55	Clorpirifós-metilico
56	Clorprofan
57	Clortal-dimetílico
58	Clortiofós
59	Clotianidina
60	Cresoxim-metilico

61	DDT
62	Deltametrina
63	Diafentiurom
64	Dialate
65	Diazinona
66	Diclofluanide
67	Diclofope
68	Diclorana
69	Diclorvós
70	Dicofol
71	Dicrotofós
72	Dieldrin
73	Difenoconazol
74	Diflubenzurom
75	Dimetoato
76	Dimetomorfe
77	Dinocape
78	Dinoseb
79	Dissulfotom
80	Ditianona
81	Ditiocarbamatos (CS ₂)
82	Diurom
83	Dodemorfe
84	Dodina

85	Endossulfam
86	Endrin
87	Epoxiconazol
88	Esfenvalerato
89	Espinosade
90	Espirodiclofeno
91	Espiromesifeno
92	Etefom
93	Etiofencarb
94	Etiona
95	Etofenproxi
96	Etoprofós
97	Etoxissulfurom
98	Etrinfos
99	Famoxadona
100	Fembuconazol
101	Fenamidona
102	Fenamifós
103	Fenarimol
104	Fenazaquina
105	Fenhexamide
106	Fenitrotiona
107	Fenotrina
108	Fenpiroximato

109	Fenpropatrina
110	Fenpropimorfe
111	Fentiona
112	Fentoato
113	Fenvalerato
114	Fipronil
115	Flonicamida
116	Fluasifope-p
117	Fludioxonil
118	Flufenoxurom
119	Flumetralina
120	Fluquinconazol
121	Fluroxipir-meptílico
122	Flusilazol
123	Flutriafol
124	Folpete
125	Fomesafem
126	Foransulfurom
127	Forato
128	Formetanato
129	Fosalona
130	Fosfamidona
131	Fosmete
132	Fostiazato

133	Furatiocarbe
134	Glifosato
135	Halossulfurom-metílico
136	Haloxifope-metílico
137	Haloxifope-p-metílico
138	HCH (alfa+beta+delta)
139	Heptacloro
140	Heptenofós
141	Hexaclorobenzeno
142	Hexaconazol
143	Hexazinona
144	Hexitiazoxi
145	Imazalil
146	Imazetapir
147	Imibenconazol
148	Imidacloprido
149	Indoxacarbe
150	Iprodiona
151	Iprovalicarbe
152	Isoxaflutol
153	Lactofem
154	Lambda-cialotrina
155	Lindano
156	Linurom

157	Lufenurom
158	Malationa
159	Mandipropamida
160	Mepiquate
161	Metalaxil-m
162	Metamidofós
163	Metamitrone
164	Metconazol
165	Metidationa
166	Metiocarbe
167	Metolacloro
168	Metomil
169	Metoxicloro
170	Metoxifenozida
171	Metribuzim
172	Metsulfurom
173	Mevinfós
174	Miclobutanil
175	Mirex
176	Monocrotófós
177	Neburon
178	Nuarimol
179	Oxadixil
180	Oxamil

181	Oxassulfurom
182	Óxido de fembutatina
183	Oxifluorfem
184	Paclobutrazol
185	Paration
186	Parationa-metílica
187	Pencicurom
188	Penconazol
189	Pendimetalina
190	Permetrina
191	Picoxistrobina
192	Piraclostrobina
193	Pirazofós
194	Piridabem
195	Piridafentiona
196	Piridato
197	Pirifenoxi
198	Pirimetamil
199	Pirimicarbe
200	Pirimifós-etílico
201	Pirimifós-metílico
202	Piriproximem
203	Procimidona
204	Procloraz

205	Profenofós
206	Profoxidim
207	Prometrina
208	Propamocarbe
209	Propanil
210	Propargito
211	Propiconazol
212	Propoxur
213	Protioconazol
214	Protiofós
215	Quinalfos
216	Quintozeno
217	Quizalofope-p-etílico
218	Quizalofope-p-tefurílico
219	Simazina
220	Sulfentrazona
221	Sulfuramida
222	Sulfometurom-metílico
223	Tebuconazol
224	Tebufempirada
225	Tebufenozida
226	Tebutiuro
227	Teflubenzurom
228	Terbufós

229	Tetraconazol
230	Tetradifona
231	Tiabendazol
232	Tiacloprido
233	Tiametoxam
234	Tiobencarbe
235	Tiodicarbe
236	Tiofanato-metílico

237	Tolifluanida
238	Triadimefom
239	Triadimenol
240	Triazofós
241	Triciclazol
242	Triclorfom
243	Tridemorfe
244	Trifloxistrobina

245	Triflumizol
246	Trifluralina
247	Triforina
248	Vamidotiona
249	Vinclozolina
250	Zoxamida

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 38, DE 18 DE JUNHO DE 2014

DOU DE 20/06/2014

Dispõe sobre a realização de petições pósregistro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III,

do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 16 de junho de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos para realização de adequações, alterações, ampliações, atualizações, inclusões e notificações (cancelamentos, reativações e suspensões) pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, nos termos desta Resolução.

Capítulo I - DAS CONSIDERAÇÕES GERAIS

Seção I - Objetivo

Art. 2º Esta Resolução tem o objetivo de classificar as modificações pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e estabelecer a documentação e os ensaios exigidos pela Anvisa.

Seção II - Abrangência

Art. 3º Esta Resolução aplica-se a medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos já registrados e a serem registrados na Anvisa.

Parágrafo único. Esta Resolução não se aplica a produtos tradicionais fitoterápicos sujeitos à notificação.

Seção III - Definições

Art. 4º São adotadas as seguintes definições para efeito desta Resolução:

I - Histórico de Mudanças do Produto (HMP): formulário no qual deverão ser registradas as mudanças/alterações ou inclusões pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos. Algumas mudanças consideradas de menor impacto, conforme definidas nesta Resolução, serão registradas somente nesse histórico e isentas de protocolo individual;

II - protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento;

III - mudanças múltiplas concomitantes: mudanças decorrentes de uma solicitação principal de acordo com o escopo desta Resolução, que, quando permitidas nesta Resolução, poderão ser realizadas concomitantemente à mudança principal sem necessidade de protocolo adicional; e

IV - mudanças múltiplas paralelas: protocolo conjunto de duas ou mais solicitações de mudanças diretamente relacionadas e que ocorrem simultaneamente.

Capítulo II - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

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:

- I - alteração ou inclusão de local de embalagem secundária;
- II - alteração ou inclusão de local de embalagem primária;
- III - alteração ou inclusão menor do processo de produção;
- IV - alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária;
- V - alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento;
- VI - inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes;
- VII - alteração menor de excipiente;
- VIII - adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação;
- IX - exclusão de local de fabricação e fabricante da matériaprima vegetal, local de embalagem primária, local de embalagem secundária ou local de fabricação do produto;
- X - redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação;
- XI - alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal, quando forem mantidas as especificações aprovadas no dossiê;
- XII - alteração da restrição de venda, apenas nos casos decorrentes de atualização de norma específica; e
- XIII - reativação da fabricação de medicamento e produto tradicional fitoterápico quando a suspensão não for decorrente do não atendimento de requerimentos técnicos.

§ 1º A implementação imediata das adequações, alterações, exclusões, inclusões, reduções, suspensões ou cancelamentos relacionados neste artigo não impede a análise, a qualquer tempo, da documentação exigida, quando as alterações solicitadas poderão ser deferidas ou indeferidas.

§ 2º As alterações não relacionadas neste artigo só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa, à exceção das petições de suspensão temporária de fabricação, cancelamento de registro de apresentação e cancelamento de registro do medicamento, as quais podem ser implementadas 6 (seis) meses após a data da comunicação à Anvisa.

Art. 6º Toda a documentação deverá estar de acordo com a legislação específica citada nesta Resolução e, existindo outros guias específicos, como o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, publicado por meio da RE no 01 de 29 de julho de 2005, ou o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, publicado por meio da RE no 899 de 29 maio de 2003, esses deverão ser atendidos integralmente.

Art. 7º Todas as petições pós-registro que necessitem de protocolo deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I - via original de recolhimento de taxa de fiscalização de vigilância sanitária ou de isenção, quando for o caso;
- II - formulários de Petição - FP1 e FP2, devidamente preenchidos; e
- III - justificativa da solicitação, contemplando a descrição detalhada e as razões da proposta, conforme Anexo I desta Resolução.

Art. 8º O HMP, disponível no sítio eletrônico da Anvisa, deverá ser protocolado na Anvisa, sendo dispensada a apresentação de Formulários de Petição - FP1 e FP2 e poderá ser objeto de auditoria pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID).

Art. 9º Nos casos de alterações múltiplas paralelas, a empresa deverá protocolar cada alteração individualmente.

Parágrafo único. Os documentos comuns para mais de uma petição devem ser apresentados uma única vez em uma das petições.

Art. 10. Nos casos em que for solicitado relatório de estudo de estabilidade, deverá ser apresentado o estudo de estabilidade acelerado concluído obrigatoriamente acompanhado de estudo de estabilidade de longa duração em andamento, ou estudo de estabilidade de longa duração concluído.

§ 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.

§ 2º Nos estudos de estabilidade devem ser apresentados todos os testes dispostos no "Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico"; quando algum dos ensaios dispostos não se aplicar ao produto, a empresa deverá enviar justificativa técnica sobre a ausência do mesmo.

Art. 11. Nos casos em que for solicitado protocolo de estudo de estabilidade, deverá ser apresentado o protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração.

§ 1º Os resultados do estudo de estabilidade concluídos, gerados após o peticionamento, deverão ser incluídos no HMP.

§ 2º 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.

Art. 12. Os resultados fora de especificação obtidos pela empresa no estudo de estabilidade em andamento deverão ser informados imediatamente à COFID na forma de aditamento.

Parágrafo único. Após a conclusão da investigação pela empresa, esta também deverá enviar à COFID, por meio de aditamento, proposta de ação corretiva a ser realizada.

Art. 13. O prazo de validade final do produto será aquele proposto pela empresa e comprovado pelo estudo de estabilidade de longa duração, que deverá ser aditado ao processo logo após o seu término.

Parágrafo único. Nos casos em que o estudo de estabilidade enviado comprovar prazo de validade provisório inferior àquele já registrado, esse será reduzido, não sendo necessário o peticionamento da redução do prazo de validade.

Art. 14. Nos casos em que seja solicitado protocolo de estudo de estabilidade, o prazo de validade registrado será mantido.

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.

§ 2º O laudo analítico de controle de qualidade deve ser apresentado em papel timbrado do fabricante, datado e assinado pelo responsável técnico.

Art. 16. 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.

Parágrafo único. A terceirização do controle da qualidade de produtos tradicionais fitoterápicos poderá ser feita ainda com empresas que possuam CBPFC para fabricar produtos tradicionais fitoterápicos.

Art. 17. Nos casos em que for solicitado CBPFC, a falta do CBPFC válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Art. 18. Os documentos constantes nos Anexos I, II, III, IV e V desta Resolução deverão ser apresentados de acordo com os modelos propostos, devidamente assinados pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Art. 19. Nas petições de alterações pós-registro em que for necessária a atualização de texto de bula ou folheto informativo e embalagens, não será necessário anexar os novos modelos, exceto quando solicitados nesta Resolução ou a critério da Anvisa.

§ 1º A empresa deverá atualizar as informações na bula ou folheto informativo somente após a aprovação das adequações, alterações, exclusões, inclusões, notificações ou reduções pós-registro.

§ 2º A empresa deverá atualizar as informações na bula ou folheto informativo e embalagens referentes aos incisos I, II, VII, IX e X do art. 5º imediatamente após a implementação da alteração incluída em HMP.

Art. 20. Nos casos em que a solicitação pós-registro se referir a mais de uma concentração de uma mesma forma farmacêutica, a petição deverá ser protocolada com relatório de estabilidade, relatório de produção e laudo analítico de controle de qualidade referente à maior e menor concentração.

Capítulo III - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO LOCAL DE FABRICAÇÃO

Seção I - Da alteração ou inclusão de local de embalagem secundária

Art. 21. A petição de alteração ou inclusão do local da linha de embalagem secundária deverá ser acompanhada do CBPFC válido.

Art. 22. As alterações ou inclusões de local de embalagem secundária poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição.

Seção II - Da alteração ou inclusão de local de embalagem primária

Art. 23. A petição de alteração ou inclusão do local da linha de embalagem primária deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - CBPFC válido; e
- II - protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote.

Art. 24. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de equipamentos da linha de embalagem primária.

Art. 25. É permitida a alteração ou inclusão concomitante de local de embalagem secundária quando se tratar do mesmo local de embalagem primária.

Art. 26. As alterações ou inclusões de local de embalagem primária poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição.

Seção III - Da alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico

Art. 27. A petição de alteração ou inclusão de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico relacionada a uma ou mais etapas ou à totalidade do processo de fabricação de medicamentos ou produto tradicional fitoterápico deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - CBPFC válido;
- II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;
- IV - relatório de estudo de estabilidade referentes 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); e
- V - relatório do estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

§ 1º Quando isoladas, as alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária deverão ser realizadas de acordo com as regras contidas nas Seções I e II deste Capítulo.

§ 2º Para fins desta Resolução, não deverão ser peticionadas as alterações ou inclusões das etapas de aquisição de materiais, de pesagem, de embalagens, de estocagem e de expedição do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico.

§ 3º O documento a que se refere o inciso IV poderá ser substituído por "Protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3 (três) lotes iniciais" quando a alteração ou inclusão de local de fabricação de medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico não resultar em alteração de processo produtivo e de equipamentos, mas resultar na alteração menor de processo produtivo, na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento.

Art. 28. É permitida, concomitantemente, a alteração menor ou moderada do processo de produção ou a alteração dos equipamentos.

Art. 29. As alterações ou inclusões de local de fabricação do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo IV - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO PROCESSO DE PRODUÇÃO

Seção I Da alteração ou inclusão menor no processo de produção

Art. 30. Consideram-se alteração ou inclusão menor no processo de produção os ajustes de menor impacto no processo produtivo relacionados à alteração de parâmetros de etapas do processo, tais como: velocidade, temperatura, tempo e ordem de adição dos componentes da fórmula, para os quais deverão ser apresentados os seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtidos para 1 (um) lote; e
- III - protocolo de estudo de estabilidade (acelerado e de longa duração) referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 31. As alterações ou inclusões menores no processo de produção poderão ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 30 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção II - Da alteração ou inclusão moderada no processo de produção

Art. 32. Consideram-se alteração ou inclusão moderada no processo de produção os ajustes de impacto moderado no processo produtivo que não se enquadrem em alteração menor ou maior do processo de produção, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e
- 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).

Art. 33. As alterações ou inclusões moderadas no processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III - Da alteração ou inclusão maior no processo de produção

Art. 34. Consideram-se alteração ou inclusão maior no processo de produção as mudanças que alterem o tipo de processo de produção, como, por exemplo, a mudança de via seca para úmida e vice-versa, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;
- 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); e
- IV - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

Art. 35. As alterações ou inclusões maiores no processo de produção só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo V - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO EQUIPAMENTO

Seção I - Da alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária

Art. 36. A alteração ou inclusão de equipamento de embalagem primária e secundária poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e de análise prévia pela Anvisa, e a mudança deverá ser registrada no HMP.

Seção II - Da alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento

Art. 37. Na alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento, excetuando os equipamentos da linha de embalagem, devem ser apresentados os seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e
- III - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Parágrafo único. Quando se tratar de inclusão de equipamento com mesma capacidade, sistema de automatização e processo produtivo, é dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso III deste artigo.

Art. 38. É permitida a variação da capacidade, a automatização do equipamento ou alteração menor do processo de produção concomitantemente com a alteração a que se refere esta seção.

Art. 39. As alterações ou inclusões de equipamento com mesmo desenho e princípio de funcionamento

poderão ser implementadas imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 37 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção III - Da alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento

Art. 40. A petição de alteração ou inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento ou de equipamento com diferente desenho e mesmo princípio de funcionamento, excetuando-se os equipamentos da linha de embalagem, deve ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;
- 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); e
- IV - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP.

Art. 41. É permitida, concomitantemente, a alteração menor e moderada do processo de produção em função da alteração de equipamento.

Art. 42. As alterações ou inclusões de equipamentos com diferentes desenho e princípio de funcionamento só poderão ser implementadas após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VI - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO TAMANHO DO LOTE

Seção I - Da inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes

Art. 43. Na inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto, deverão ser apresentados os seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos, "A", "C" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e
- III - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente ao primeiro lote produzido ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

Art. 44. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 45. A inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes poderá ser implementada imediatamente,

não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 43 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Seção II - Da inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes

Art. 46. A petição de inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A", "C" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote; e
- 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).

Art. 47. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e alteração ou inclusão de equipamento com mesmo desenho e mesmo princípio de funcionamento, podendo variar a capacidade e/ou automatização do equipamento.

Art. 48. A inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes o tamanho do lote piloto só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VII - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AOS EXCIPIENTES

Seção I - Da inclusão de nova apresentação por inclusão de sabor

Art. 49. A inclusão de sabor por meio da adição ou exclusão de aromatizante, edulcorante, corante ou flavorizante a uma formulação já registrada deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - código GTIN - Global Trade Item Number (Número Global de Item Comercial) - para as novas apresentações;
- II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- III - laudo analítico de controle de qualidade dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro. Não sendo método farmacopeico, descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade;
- IV - informações referentes à Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- V - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para 1 (um) lote;
- VI - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;
- VII - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado, quando aplicável (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído).

§ 1º Nos casos em que a solicitação resultar em exclusão de corante, edulcorante, aromatizante ou flavorizante de uma formulação já registrada, permite-se a apresentação do protocolo de

estabilidade do primeiro lote em substituição ao relatório de estudo de estabilidade de 1 (um) lote.

§ 2º Nos casos em que a solicitação tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso VI deste artigo.

Art. 50. A inclusão de nova apresentação por inclusão de sabor resulta em novo número de registro e não cancela o anterior.

§ 1º Caso não exista interesse em manter a apresentação anterior, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º Caso a empresa queira alterar o sabor sem resultar em um novo número de registro, deverá peticionar a alteração menor ou moderada de excipientes.

Art. 51. A inclusão de nova apresentação por alteração de sabor só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II - Da alteração menor de excipiente

Art. 52. O disposto nesta Seção refere-se à redução ou exclusão de corante, edulcorante, flavorizante ou aromatizante e às alterações quantitativas que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo II desta Resolução, cuja petição deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;

II - informações referentes à EET para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;

III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para 1 (um) lote;

IV - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;

V - protocolo de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração referente a 1 (um) lote do produto acabado; e

VI - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante. Parágrafo único. Quando se tratar de redução ou exclusão de excipientes relativos à cor, sabor ou odor, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso IV deste artigo.

Art. 53. A alteração menor de excipiente poderá ser implementada imediatamente após o protocolo da petição.

Seção III - Da alteração moderada de excipiente

Art. 54. As mudanças quantitativas e qualitativas de excipientes que se enquadrarem nos limites descritos no Anexo II desta Resolução e as alterações referentes às formas farmacêuticas não contempladas pelo referido Anexo II são enquadradas como alteração moderada de excipiente para as quais deverão ser apresentados os seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro e não sendo método farmacopeico, a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade;
- III - informações referentes à EET para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- IV - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;
- V - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;
- VI - 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); e
- VII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante.

Art. 55. A alteração moderada de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção IV - Da alteração maior de excipiente

Art. 56. As mudanças quantitativas e qualitativas de excipientes que estiverem acima dos limites descritos para alteração moderada, conforme o Anexo II, são consideradas alterações maiores de excipiente, cujas petições deverão ser acompanhadas dos seguintes documentos:

- I - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "B" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- II - laudo analítico dos excipientes cujas informações não constam do dossiê de registro e, não sendo método farmacopeico, a descrição detalhada de todas as metodologias utilizadas no controle da qualidade;
- III - informações referentes à EET para os excipientes cujas informações ainda não constem no registro;
- IV - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado obtido para 1 (um) lote;
- V - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado;
- VI - 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);
- VII - relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes, a ser incluído no HMP; e
- VIII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, nos casos em que se altera o próprio sistema conservante.

Art. 57. A alteração maior de excipiente só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo VIII - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS DO PRODUTO ACABADO

Art. 58. O disposto neste Capítulo refere-se à alteração, inclusão ou exclusão de método e/ou especificação do produto acabado que não seja decorrente de alteração pós-registro.

Parágrafo único. A alteração, inclusão ou exclusão de método ou especificação do produto acabado que seja decorrente de alteração pós-registro será analisada conjuntamente à alteração proposta.

Seção I - Da adequação de especificações e métodos analíticos a compêndio oficial ou estreitamento de faixa de especificação

Art. 59. A mudança da faixa de especificação e a atualização, inclusão ou substituição do método analítico para fins de adequação a compêndio oficial, ou ainda a qualquer estreitamento da faixa de especificação, deverá ser acompanhada da descrição da especificação ou método analítico já aprovado e do novo método proposto, incluindo a nova referência e poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, a documentação exigida deverá ser anexada ao HMP.

Art. 60. Não é permitida exclusão de método analítico ou de especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Seção II - Da atualização de especificações e método analítico

Art. 61. O disposto nesta Seção refere-se aos seguintes pedidos:

- I - atualização de especificações e de métodos analíticos nos casos em que ocorra alteração ou inclusão de métodos analíticos ou de especificações que não constem nos compêndios oficiais aceitos pela Anvisa;
- II - atualização, substituição ou inclusão de métodos analíticos, ou especificações de métodos de quantificação de teor por controle biológico; e
- III - exclusão de métodos analíticos ou especificações.

Art. 62. A petição de atualização de especificações e método analítico deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - descrição da especificação e método analítico já aprovado e do novo método proposto, com cópia da referência farmacopeica utilizada;
- II - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado indicando o método utilizado, especificação e os resultados obtidos para 1 (um) lote; e
- III - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado.

Art. 63. Não é permitida a exclusão de método analítico ou de especificações obrigatórias para a forma farmacêutica.

Art. 64. A atualização de especificações e de método analítico só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo IX - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO PRAZO DE VALIDADE OU AOS CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DO PRODUTO ACABADO

Seção I - Da redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação

Art. 65. A petição de redução do prazo de validade do produto acabado, mantendo-se os cuidados de conservação inalterados, deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração ou do estudo de acompanhamento referente a 1 (um) lote.

Art. 66. A redução do prazo de validade, mantendo os cuidados de conservação inalterados, poderá ser implementada imediatamente após o protocolo da petição, não necessitando de análise prévia pela Anvisa.

Seção II - Da redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação

Art. 67. A redução do prazo de validade do produto acabado, alterando-se os cuidados de conservação, deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes da maior e menor concentração.

Art. 68. A redução do prazo de validade com alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção III - Da ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação

Art. 69. A petição de ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do produto acabado deverá ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3 (três) lotes da maior e menor concentração.

Art. 70. A ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo X - DA INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL

Art. 71. O disposto neste Capítulo refere-se à inclusão de nova apresentação na qual ocorra alteração no volume ou no número de unidades farmacotécnicas previamente registradas, ou ainda inclusão, alteração ou retirada de acessórios.

§ 1º Caso não exista interesse em manter as apresentações anteriores, deverá ser peticionado o cancelamento de apresentação.

§ 2º A nova apresentação deverá ser condizente com a posologia do produto.

§ 3º Para a inclusão de nova apresentação fracionável, aplica-se, além do disposto neste capítulo, o disposto na RDC nº 80, de 11 de maio de 2006, que trata do fracionamento de medicamentos, ou suas atualizações.

Art. 72. A petição de inclusão de nova apresentação comercial deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - código GTIN para as novas apresentações; e
- II - protocolo de estudo de estabilidade referente ao primeiro lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote. Parágrafo único. Nos casos de formas farmacêuticas sólidas em que as unidades farmacotécnicas são embaladas isoladamente, como, por exemplo, blísteres, será dispensada a apresentação do documento a que se refere o inciso II deste artigo.

Art. 73. A inclusão de nova apresentação comercial e em todos os casos em que ocorra inclusão, alteração ou retirada de acessórios só poderão ser implementados após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XI - DA INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO

Art. 74. O disposto neste Capítulo refere-se à inclusão de novo acondicionamento ou de acondicionamento fracionável para um produto já registrado, cuja petição qual deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I- relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes 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);
- II - especificação do material de acondicionamento;
- III - relatório com método e resultados de controle de qualidade de embalagem;
- IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária; e
- V - código GTIN para as novas apresentações.

Parágrafo único. Caso não exista interesse em manter o acondicionamento anterior, a detentora do registro deverá solicitar o cancelamento das apresentações na justificativa técnica.

Art. 75. As apresentações resultantes da inclusão de novo acondicionamento fracionável deverão atender, além do disposto neste capítulo, ao disposto na RDC nº 80, de 11 de maio de 2006, ou suas atualizações.

Art. 76. É permitida, concomitantemente à inclusão de novo acondicionamento, a alteração dos equipamentos utilizados exclusivamente para o processo de embalagem.

Art. 77. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo V desta Resolução, o inciso I do art. 74 poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos três lotes iniciais.

Art. 78. Nos casos de inclusão de um novo acondicionamento que atenda as condições descritas no Anexo V desta Resolução, o prazo de validade e os cuidados de conservação do acondicionamento já registrados serão mantidos para o novo acondicionamento.

Art. 79. A inclusão de novo acondicionamento só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XII - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

Seção I - Das alterações na especificação da matéria-prima vegetal

Art. 80. A petição de mudança no teor ou no tipo de marcador, no tipo de solvente ou na correlação droga vegetal:derivado vegetal da matéria-prima vegetal usada como ativo em um produto já registrado, podendo levar inclusive a uma alteração na cor e no odor do extrato e, conseqüentemente, do produto final, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - 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);
- II - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico; e
- III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico.

Art. 81. A petição de alteração na especificação da matériaprima vegetal deverá ser acompanhada dos seguintes documentos do fabricante da matéria-prima vegetal:

- I - dados gerais da empresa fabricante com o endereço completo do local de fabricação da matéria-prima vegetal;
- II - informações referentes aos solventes utilizados no processo de obtenção da matéria-prima vegetal e, no caso de mistura de solventes, a proporção utilizada, quando aplicável;
- III - relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, conforme RDC n° 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; e
- IV - informações qualitativas e quantitativas sobre os excipientes adicionados à matéria-prima vegetal no extrato, quando aplicável.

Parágrafo único. A documentação da matéria-prima vegetal empregada como ativo deverá ser apresentada em papel timbrado do fabricante, datada e assinada pelo responsável técnico.

Art. 82. A alteração na especificação da matéria-prima vegetal só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Seção II - Da alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal

Art. 83. A petição de mudança ou inclusão de fabricante ou de local de fabricação da matéria-prima vegetal usada como ativo em um produto já registrado deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - protocolo do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração de 1 (um) lote;
- II - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima para 1 (um) lote, emitido pelo

fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico; e
III - laudo analítico de controle de qualidade do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante do medicamento fitoterápico ou do produto tradicional fitoterápico.

Parágrafo único. O relatório do estudo de estabilidade deverá ser incluído no HMP após sua finalização.

Art. 84. A petição de alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal deverá ser acompanhada dos seguintes documentos do fabricante da matéria-prima vegetal:

- I - dados gerais da empresa fabricante, com o endereço completo do local de fabricação da matéria-prima vegetal; e
- II - relatório de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, conforme RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações.

Art. 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".

Art. 86. A alteração ou inclusão de fabricante da matéria-prima vegetal poderá ser implementada imediatamente após a data de protocolo da petição.

Capítulo XIII - DA ALTERAÇÃO DE POSOLOGIA

Art. 87. A petição de alteração de posologia para um produto já registrado de 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:

- I - Para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que justifiquem a nova posologia;
- II - Para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da nova posologia em literatura descrita no Anexo III da RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; e
- III - layout atualizado de bula ou folheto informativo.

Art. 88. A alteração de posologia só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XIV - DA AMPLIAÇÃO DE USO

Art. 89. A petição de aumento da população alvo para um produto já registrado na mesma indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - Para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que

justifiquem a ampliação de uso;

II - Para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da ampliação de uso em literatura descrita no Anexo III da RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações;

III - layout atualizado de bula ou folheto informativo; e

IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Art. 90. A ampliação de uso só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XV - DA INCLUSÃO DE NOVA VIA DE ADMINISTRAÇÃO

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:

I - comprovação de eficácia/efetividade e segurança, conforme RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações;

II - layout atualizado de bula ou folheto informativo;

III - relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) do produto, quando existente; e

IV - layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Art. 92. Para nova via de administração no país, a peticionária deverá apresentar os seguintes documentos:

I - Para os medicamentos fitoterápicos, deve ser apresentado relatório de estudo clínico fase III do medicamento ou estudos clínicos publicados em documentação técnico-científica que embase a solicitação; e

II - Para os produtos tradicionais fitoterápicos, deve ser apresentada comprovação da nova via de administração no país em literatura descrita no Anexo III da RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações.

Art. 93. A inclusão de nova via de administração só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVI - DA INCLUSÃO DE NOVA INDICAÇÃO TERAPÊUTICA OU ALEGAÇÃO DE USO

Art. 94. A petição de inclusão de nova indicação terapêutica, no caso de medicamento fitoterápico, ou alegação de uso, no caso de produto tradicional fitoterápico, já registrados na mesma concentração e forma farmacêutica, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - comprovação de eficácia/efetividade e segurança, conforme RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações;

II - layout atualizado de bula ou folheto informativo; e

III - layout atualizado de embalagem primária e secundária, quando se tratar de medicamentos fitoterápicos isentos de prescrição e de produtos tradicionais fitoterápicos.

Art. 95. A inclusão de nova indicação terapêutica para medicamentos fitoterápicos ou alegação de uso para produtos tradicionais fitoterápicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVII - DA INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO

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:

- I - código GTIN para as novas apresentações;
- II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A", "B" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- III - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante;
- IV - especificação do material de acondicionamento;
- V - relatório com método e resultados do controle de qualidade de embalagem;
- VI - relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);
- VII - relatório com método e resultados dos testes de eficácia de conservantes, quando aplicável;
- VIII - layout atualizado de bula ou folheto informativo;
- IX - layout atualizado de embalagem primária e secundária;
- X - comprovação de segurança e eficácia/efetividade, conforme RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações; e
- XI - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado, quando aplicável.

Parágrafo único. Nos casos em que não houver alteração do material de acondicionamento, em relação às apresentações anteriormente registradas, é dispensada a apresentação do inciso IV deste artigo.

Art. 97. A inclusão de nova concentração só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XVIII - DA INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÊUTICA

Art. 98. A petição de inclusão de nova forma farmacêutica para um produto já registrado, na mesma indicação terapêutica, no caso de medicamentos fitoterápicos, ou alegação de uso, no caso de produtos tradicionais fitoterápicos, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - código GTIN para as novas apresentações;
- II - relatório de produção, incluindo os quadros comparativos "A" e "D" contidos no Anexo IV desta Resolução;
- III - laudo analítico de controle de qualidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado para 1 (um) lote, emitido pelo fabricante;
- IV - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado, quando aplicável;

- V - relatório de estudo de estabilidade referente a 3 (três) lotes (estudo acelerado concluído e o de longa duração em andamento com, no mínimo, 6 (seis) meses, ou o de longa duração concluído);
- VI - comprovação de segurança e eficácia/efetividade, conforme RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações, ou comprovação da equivalência de marcadores da nova forma farmacêutica com a anteriormente registrada;
- VII - especificação do material de acondicionamento;
- VIII - layout atualizado de embalagem primária e secundária;
- IX - layout atualizado de bula ou folheto informativo;
- X - CBPF válido; e
- XI - novo relatório de validação do método analítico do produto acabado.

Art. 99. A inclusão de nova forma farmacêutica só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XIX - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À EMBALAGEM

Art. 100. A petição de alteração da embalagem dos medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos já registrados que não tenha sido contemplada em norma específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro deverá ser acompanhada do layout atualizado de embalagem primária e secundária.

Parágrafo único. A alteração de que trata o caput deste Artigo só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XX - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À BULA OU AO FOLHETO INFORMATIVO

Art. 101. A petição de alteração do texto de bula de medicamentos fitoterápicos ou do texto do folheto informativo de produtos tradicionais fitoterápicos já registrados que não tenha sido contemplada em norma específica ou que não seja decorrente de alteração pós-registro deverá ser acompanhada do layout atualizado de bula ou de folheto informativo.

Parágrafo único. A alteração de que trata o caput deste Artigo só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Capítulo XXI - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS À RESTRIÇÃO DE VENDA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Art. 102. A petição de alteração da restrição de venda de medicamentos já registrados deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

- I - comprovação de eficácia e segurança, conforme RDC n° 26, de 13 de maio de 2014, ou suas atualizações;
- II - relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF) do produto, quando existente;
- III - layout atualizado de embalagem primária e secundária; e
- IV - layout atualizado de bula.

Art. 103. A alteração da restrição de venda só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Parágrafo único. As alterações de restrição de venda resultantes de atualização de norma específica poderão ser implementadas imediatamente após a data de protocolo da petição, a documentação exigida no art. 102 desta Resolução deverá ser anexada ao HMP.

Capítulo XXII - DAS MUDANÇAS RELACIONADAS AO NOME COMERCIAL

Art. 104. A petição de alteração do nome comercial de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos já registrados deverá ser acompanhada de declaração de não comercialização do produto.

Art. 105. A alteração do nome comercial de medicamentos fitoterápicos ou produtos tradicionais fitoterápicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa, observadas outras regras específicas para esta petição.

Capítulo XXIII - DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DE FABRICAÇÃO

Art. 106. A suspensão temporária de fabricação de um medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico registrado, que não implique o cancelamento do seu registro, poderá ser implementada 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, que "Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providência" ou suas atualizações.

Parágrafo único. A petição de suspensão temporária de fabricação deverá vir acompanhada dos documentos citados no art. 7º desta Resolução.

Capítulo XXIV - DA REATIVAÇÃO DA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTO E PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

Art. 107. O disposto neste Capítulo refere-se à solicitação de retomada da fabricação de um produto já registrado.

Art. 108. Nos casos em que a suspensão da fabricação foi motivada pelo não atendimento de requisitos técnicos, a reativação da fabricação ficará condicionada ao cumprimento dos requisitos que motivaram a suspensão e deverá ser acompanhada de CBPFC válido.

Art. 109. A reativação da fabricação de medicamento ou produto tradicional fitoterápico pelo não atendimento de requerimentos técnicos só poderá ser implementada após análise e conclusão favorável da Anvisa.

Art. 110. Nos casos em que a suspensão de fabricação não for decorrente do não atendimento de requisitos técnicos, a reativação poderá ocorrer imediatamente após a data de protocolo da petição.

Capítulo XXV - DO CANCELAMENTO DO REGISTRO

Seção I - Do cancelamento de registro da apresentação do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico

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.

Seção II - Do cancelamento de registro do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico

Art. 112. O cancelamento do registro de todas as 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 todas as apresentações deverá vir acompanhada dos documentos citados no art. 7º desta Resolução.

Capítulo XXVI - DA EXCLUSÃO DE FABRICANTE, DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL, DE LOCAL DE EMBALAGEM PRIMÁRIA OU LOCAL DE EMBALAGEM SECUNDÁRIA OU DE LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO

Art. 113. As petições de exclusão referidas neste Capítulo deverão ser acompanhadas da lista dos locais que permanecem operantes, assinada pelo responsável técnico da empresa detentora do registro.

Art. 114. As exclusões referidas neste Capítulo poderão ser implementadas imediatamente após o protocolo da petição.

Capítulo XXVII - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

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.

Art. 116. As decisões da Anvisa quanto à avaliação das solicitações pós-registro serão publicadas no Diário Oficial da União ou em outro meio de divulgação institucional, quando aplicável.

Art. 117. O Anexo II desta Resolução determina os Critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior de excipientes para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata.

§ 1º Qualquer alteração de excipiente deverá ser baseada na formulação inicialmente registrada ou na última formulação que já tenha demonstrado segurança e eficácia;

§ 2º Para formas farmacêuticas sólidas deve ser observado:

I - A alteração de cada um dos excipientes e o efeito aditivo total das alterações deverá ser calculado considerando alterações de excipientes expressos como porcentagem peso/peso (p/p) do total da formulação;

II - As porcentagens da tabela I do Anexo II estão baseadas na premissa de que o produto foi formulado considerando o princípio ativo com 100% da sua potência declarada na embalagem; para alterações menores de excipientes, o peso total da forma farmacêutica deverá permanecer dentro da faixa originalmente especificada; e

III - O efeito aditivo das alterações dos excipientes não pode ser superior a 5% para alteração menor e 10% para alteração moderada.

Art. 118. Nos casos não previstos nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados, ficará a critério da Anvisa estabelecer os testes e a documentação que deverão ser apresentados.

Art. 119. A Anvisa poderá solicitar documentos adicionais quando julgar necessário.

Art. 120. As recomendações da Anvisa para o pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos serão disponibilizadas para consulta no sítio eletrônico desta Agência.

Art. 121. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 122. Fica revogada a Resolução RE nº 91, de 16 de março de 2004, publicada no DOU de 18 de março de 2004, Seção 1, pág. 35.

Art. 123. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I - JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO

Descrição da solicitação ¹
Razão da solicitação ²
Declaro que nenhuma mudança, além da acima proposta, será realizada e que as informações

constantes no texto de bula ou folheto informativo e embalagens serão alteradas de acordo com a solicitação acima descrita e serão realizadas somente após a aprovação por esta Anvisa.

Responsável técnico

1. Relato contendo a proposta de alteração solicitada pela empresa.
2. Motivação da alteração proposta pela empresa incluindo o argumento técnico para a realização da alteração.

Quando pertinente, a empresa deverá anexar documentação comprobatória da motivação.

ANEXO II - ANEXO DE EXCIPIENTES

Tabela I - Critérios para o enquadramento de alterações de excipiente em alteração menor, moderada e maior de excipientes para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata

	Alteração Menor Limite (%)	Alteração Moderada Limite (%)
1. Diluente	±5,0	±10,0
2. Desintegrante		
2.1. Amido	±3,0	±6,0
2.2. Outros	±1,0	±2,0
3. Aglutinante	±0,5	±1,0
4. Lubrificante		
4.1. Estearato de magnésio ou cálcio	±0,25	±0,5
4.2. Outros	±1,0	±2,0
5. Deslizante		
5.1. Talco	±1,0	±2,0
5.2. Outros	±0,1	±0,2
6. Filme de revestimento	±1,0	±2,0

ANEXO III - RELATÓRIO DE PRODUÇÃO

Cabeçalho

Princípio ativo

Nome comercial	
Forma farmacêutica	
Concentração	

Fórmula mestra				
Substância	Número DCB, DCI ou CAS	Quantidade	% p/p da forma farmacêutica	Função na fórmula

Informações do lote	
Tamanho do lote piloto	
Tamanho máximo aprovado	
Tamanho mínimo aprovado	
Tamanho do lote produzido	

Ordem de produção ¹

Processo produtivo ²	
Endereço completo (incluindo cidade, país e CNPJ)	
Lista de equipamentos (incluindo automação, capacidade, desenho e princípio de funcionamento)	
Descrição do processo farmacotécnico ¹	
Método de controle em processo (incluindo referência bibliográfica - validação)	

Fluxograma de produção					
Etapas ³	Substância ⁴	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamento ⁵	Controle em processo ⁶

1. Enviar cópia da ordem de produção referente ao lote a ser avaliado.
2. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas.
3. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico.
4. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer.
5. Informações referentes à velocidade, à temperatura, ao tempo, etc.
6. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão.

ANEXO IV - QUADROS COMPARATIVOS

Quadro A - Cabeçalho: Princípio ativo, Nome comercial, Forma farmacêutica, Concentração

Quadro B - Comparativo de fórmula

		Fórmula anterior		Fórmula proposta		Diferenças entre as %	
Substância	Número DCB,DCI ou CAS	Função	Concentração em mg	% na fórmula	Concentração em mg	± na fórmula	
Ativo							
Excipiente 01							
Excipiente 02							
Excipiente 03							
Excipiente 04							
			Peso médio =		Peso médio =		∑ das alterações em % =

Quadro C - Comparativo de tamanho do lote

	Lote aprovado	Lote proposto
Tamanho do lote piloto		
Tamanho máximo		
Tamanho mínimo		
Tamanho do lote produzido		

Quadro D - Comparativo de processo de produção

	Processo aprovado	Processo proposto
Lista de equipamentos (incluindo autoação, capacidade, desenho e		

princípio de funcionamento)		
Descrição do processo farmacotécnico ¹		
Método de controle em processo com especificação		

Fluxograma de produção aprovado					
Etapa ²	Substância ³	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamentos ⁴	Controle em processo ⁵
Etapa ²	Substância ³	Operação unitária	Parâmetros da operação unitária	Equipamentos ⁴	Controle em processo ⁵

1. Descrever o processo na forma de tópicos numerando cada uma das etapas.
2. De acordo com a numeração da descrição do processo farmacotécnico.
3. Indicar a ordem de adição das substâncias na etapa em que esta ocorrer.
4. Informações referentes à velocidade, à temperatura, ao tempo, etc.
5. Informar quais os testes que serão realizados e em qual etapa ocorrerão.

ANEXO V - MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO

Critérios aplicados para a substituição do relatório de estudo de estabilidade por protocolo de estudo de estabilidade para as alterações de um novo acondicionamento.

- Alteração de material de acondicionamento para frascos de produtos sólidos, semissólidos e líquidos não estéreis.

Condição registrada	Condição proposta
Poliestireno	PVC
	Polietileno
	Polipropileno
	Vidro
PVC	Polietileno

	Polipropileno
	Vidro
Polietileno	

Qualquer mudança entre vidro, metal, polipropileno de densidade superior a 0,89 e polietileno de densidade superior a 0,95.

Condições específicas:

A utilização deste anexo para produtos semissólidos e líquidos só será aceita caso sejam de base aquosa e não contenham solventes orgânicos. O material de acondicionamento proposto deverá possuir propriedade de barreira à luz equivalente ao que está sendo comparado ou deverá ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primária não permite a passagem de luz.

- Alteração de material de acondicionamento para blisters de produtos sólidos e semissólidos não estéreis.

Condição Registrada	Condição Proposta
PVC	PVC/PVDC
	PVC/PCFFE
	PVC/PVDC/PE
PVC/PVDC	PVC/PCFFE
	PVC/PVDC/PE
PP	PVC/PVDC
	PVC/PVDC/PE
PVC	PP
Qualquer plástico	Blister AL/AL
	Strip AL/AL

O material de acondicionamento proposto deve possuir propriedade de barreira à luz equivalente ao que está sendo comparado ou deve ser apresentado estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a nova embalagem primária não permite a passagem de luz.

[Retornar ao Índice](#) INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 02, DE 13 DE MAIO DE 2014

DOU DE 14/05/2014

Publica a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado"

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, tendo em vista o disposto nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 8 de maio de 2014, resolve :

Art. 1º Publicar a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado", conforme anexo.

Parágrafo único. Sugestões de alterações/inclusões/exclusões a essa Instrução Normativa podem ser enviadas à Anvisa por qualquer interessado, por meio de formulário online, disponível no link: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/fitoterapicos/index.htm> devendo, para isso, ser acompanhadas de cópia da documentação técnico-científica que embase a solicitação.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação, revogando o disposto na Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO - LISTA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO

Nomenclatura botânica	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	1
Nome popular	Castanha da Índia	

Parte usada	Sementes
Padronização/Marcador	Glicosídeos triterpênicos expressos em escina anidra
Derivado vegetal	Extratos
Indicações/Ações terapêuticas	Fragilidade capilar, insuficiência venosa
Dose Diária	32 a 120 mg de glicosídeos triterpênicos expressos em escina anidra
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Allium sativum</i> L.	2
Nome popular	Alho	
Parte usada	Bulbo	
Padronização/Marcador	Alicina	
Derivado vegetal	Extratos/ óleo	
Indicações/Ações terapêuticas	Coadjuvante no tratamento da hiperlipidemia e hipertensão arterial leve a moderada, auxiliar na prevenção da aterosclerose	
Dose Diária	3 a 5 mg de alicina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	3
Nome popular	Uva-ursi	
Parte usada	Folha	
Padronização/Marcador	Derivados de hidroquinonas expressos em arbutina	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Infecções do trato urinário	
Dose Diária	400 a 840 mg de derivados de hidroquinonas expressos em arbutina	
Via de Administração	Oral	

Restrição de uso	Centella asiatica (L.) Urb.
------------------	-----------------------------

Nomenclatura botânica	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	4
Nome popular	Centela, Centela-asiática	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Derivados triterpênicos totais expressos em asiaticosídeo	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Insuficiência venosa dos membros inferiores	
Dose Diária	36 a 144 mg de derivados triterpênicos totais expressos em asiaticosídeo	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Actaea racemosa</i> L	5
Nome popular	Cimicífuga	
Parte usada	Raiz ou rizoma	
Padronização/Marcador	Glicosídeos triterpênicos expressos em 23-epi-26-desoxiacteína	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Sintomas do climatério	
Dose Diária	2 a 7 mg de glicosídeos triterpênicos expressos em 23-epi-26-desoxiacteína	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Cynara scolymus</i> L	6
Nome popular	Alcachofra	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico	
Derivado vegetal	Extrato	
Indicações/Ações	Colagogo e colerético. Tratamento dos sintomas de dispepsia funcional e	

terapêuticas	de hipercolesterolemia leve a moderada
Dose Diária	24 a 48 mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	7
Nome popular	Equinácea	
Parte usada	Partes aéreas floridas	
Padronização/Marcador	Soma dos ácidos caftárico e ácido chicórico	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário	
Dose Diária	13 a 36 mg da soma dos ácidos caftárico e ácido chicórico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição medic	

Nomenclatura botânica	<i>Ginkgo biloba</i> L.	8
Nome popular	Ginkgo	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Ginkgoflavonóides (22% a 27%) expressos em quercetina, kaempferol e isorhamnetina; e terpenolactonas (5% a 7%) expressos em ginkgolídeos A, B, C e bilobalídeo	
Marcador negativo	Ácidos gincólicos em quantidade inferior a 5 µg/g	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Vertigens e zumbidos (tinidos) resultantes de distúrbios circulatórios, distúrbios circulatórios periféricos (claudicação intermitente) e insuficiência vascular cerebral	
Dose Diária	26,4 a 64,8 mg de ginkgoflavonóides e 6 a 16,8 mg de terpenolactonas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Glycine max</i> (L.) Merr.	9
Nome popular	Soja	
Parte usada	Sementes	
Padronização/Marcador	Isoflavonas	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Coadjuvante no alívio dos sintomas do climatério	
Dose Diária	50 a 120 mg de isoflavonas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	10
Nome popular	Alcaçuz	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Ácido glicirrizínico	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Coadjuvante no tratamento de úlceras gástricas e duodenais	
Dose Diária	200 a 600 mg de ácido glicirrizínico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de seis semanas sem acompanhamento médico.	

Nomenclatura botânica	<i>Hypericum perforatum</i> L.	11
Nome popular	Hipérico	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Hipericinas totais expressas em hipericina	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Estados depressivos leves a moderados	

Dose Diária	0,9 a 2,7 mg de hipericinas totais expressas em hipericin
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Mentha x piperita</i> L.	12
Nome popular	Hortelã-pimenta	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	35% a 55% de mentol e 14% a 32% de mentona	
Derivado vegetal	Óleo essencial	
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, carminativo e antiespasmódico. Tratamento da síndrome do cólon irritável	
Dose Diária	60 a 440 mg de mentol e 28 a 256 mg de mentona	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica - Expectorante, carminativo e antiespasmódico. Venda sob prescrição médica - Tratamento da síndrome do cólon irritável	

Nomenclatura botânica	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	13
Nome popular	Ginseng	
Parte usada	Raiz	
Padronização/Marcador	Ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, Rd, Rf e Rg2 (Rf e Rg2 apenas para identificação)	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Estado de fadiga física e mental, adaptógeno	
Dose Diária	8 a 16 mg de ginsenosídeos Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 e Rd	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Utilizar por no máximo três meses	

Nomenclatura botânica	<i>Paullinia cupana</i> Kunth	14
-----------------------	-------------------------------	----

Nome popular	Guaraná
Parte usada	Sementes
Padronização/Marcador	Metilxantinas expressas em cafeína
Derivado vegetal	Extratos
Indicações/Ações terapêuticas	Psicoestimulante e astenia
Dose Diária	15 a 70 mg de metilxantinas expressas em cafeína
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Pimpinella anisum</i> L.	15
Nome popular	Erva-doce, Anis	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Trans- anetol	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Expectorante, antiespasmódico, carminativo e dispepsias funcionais	
Dose Diária	0 a1 ano: 16 a 45 mg de trans-anetol; 1 a4 anos: 32 a 90 mg de transanetol;adultos: 80 a 225 mg de trans-anetol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Piper methysticum</i> G. Forst.	16
Nome popular	Kava-kava	
Parte usada	Rizoma	
Padronização/Marcador	Kavalactonas	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Ansiolítico e insônia	
Dose Diária	60 a 210 mg de kavalactonas	

Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica. Utilizar no máximo por dois meses

Nomenclatura botânica	<i>Plantago ovata</i> Forssk.	17
Nome popular	Plantago	
Parte usada	Casca da semente	
Padronização/Marcador	Índice de intumescência	
Droga vegetal	Droga vegetal pulverizada (pó)	
Indicações/Ações terapêuticas	Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal. Tratamento da síndrome do cólon irritável	
Dose Diária	3 a 30 g do pó	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica - Coadjuvante nos casos de obstipação intestinal Venda sob prescrição médica - Tratamento da síndrome do cólon irritável	

Nomenclatura botânica	<i>Polygala senega</i> L.	18
Nome popular	Polígala	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Saponinas triterpênicas	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Bronquite crônica, faringite	
Dose Diária	18 a 33 mg de saponinas triterpênicas	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Frangula purshiana</i> (DC.)	19
-----------------------	---------------------------------	----

Nome popular	Cáscara Sagrada
Parte usada	Casca
Padronização/Marcador	Derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo A
Derivado vegetal	Extratos
Indicações/Ações terapêuticas	Constipação ocasional
Dose Diária	20 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em cascarosídeo A
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de uma semana

Nomenclatura botânica	<i>Salix alba</i> L., <i>S. purpurea</i> L. , <i>S. daphnoides</i> Vill., <i>S. fragilis</i> L.	20
Nome popular	Salgueiro branco	
Parte usada	Casca	
Padronização/Marcador	Salicina	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Antitérmico, anti-inflamatório e analgésico	
Dose Diária	60 a 240 mg de salicin	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Senna alexandrina</i> Mill.	21
Nome popular	Sene	
Parte usada	Folhas e frutos	
Padronização/Marcador	Derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Laxativo	
Dose Diária	10 a 30 mg de derivados hidroxiantracênicos expressos em senosídeo B	

Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Serenoa repens</i> (W. Bartram) Small	22
Nome popular	Saw palmetto	
Parte usada	Frutos	
Padronização/Marcador	Ácidos graxos	
Derivado vegetal	Extrato	
Indicações/Ações terapêuticas	Hiperplasia benigna da próstata e sintomas associados	
Dose Diária	272 a 304 mg de ácidos graxos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch. Bip.	23
Nome popular	Tanaceto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Partenolídeos	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Profilaxia da enxaqueca	
Dose Diária	0,2 a 0,6 mg de partenolídeos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica. Não usar de forma contínuo	

Nomenclatura botânica	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.	24
Nome popular	Mirtilo	
Parte usada	Frutos maduros	
Padronização/Marcador	Antocianosídeos expressos em cloreto de cianidina-3-O-glicosídeo	
Marcador negativo	Máximo de 1% de antocianidinas expressos em cloreto de cianidina	

Derivado vegetal	Extratos seco aquoso, metanólico ou etanólico
Indicações/Ações terapêuticas	Fragilidade e alteração da permeabilidade capilar, insuficiência venosa periférica
Dose Diária	110 a 170 mg de antocianosídeos expressos em cloreto de cianidina-3-O-glicosídeo
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Valeriana officinalis</i> L.	25
Nome popular	Valeriana	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Sedativo moderado, hipnótico e no tratamento de distúrbios do sono associados à ansiedade	
Dose Diária	1 a 7,5 mg de ácidos sesquiterpênicos expressos em ácido valerênico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sob prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	26
Nome popular	Gengibre	
Parte usada	Rizomas	
Padronização/Marcador	Gingeróis (6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol)	
Derivado vegetal	Extratos	
Indicações/Ações terapêuticas	Profilaxia de náuseas causadas por movimento (cinetose) e pós-cirúrgicas	
Dose Diária	Crianças acima de 6 anos: 4 a 16 mg de gingeróis; adulto: 16 a 32 mg de gingeróis	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	27
Nome popular	Gengibre	
Parte usada	Rizomas	
Padronização/Marcador	Gingeróis (gingerol, gingerdionas e shogaol)	
Droga vegetal	Droga, fresca ou seca, pulverizada (pó)	
Indicações/Ações terapêuticas	Profilaxia de náuseas e vômitos durante a gravidez	
Dose Diária	Adulto: 1 a 2 gramas do rizoma em pó (equivalente a 8 a 16 mg de gingeróis na droga vegetal)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

LISTA DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS DE REGISTRO SIMPLIFICADO

Nomenclatura botânica	<i>Arnica montana</i> L.	1
Nome popular	Arnica	
Parte usada	Capítulo floral	
Padronização/Marcador	Lactonas sesquiterpênicas totais expressas em tiglato de diidrohelenalina	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Equimoses, hematomas e contusões	
Concentração da forma farmacêutica	0,16 a 0,20 mg de lactonas sesquiterpênicas totais expressas em tiglato de diidrohelenalina por grama ou 0,08 mg de lactonas sesquiterpênicas totais expressas em tiglato de diidrohelenalina por mL	
Via de Administração	Tópica	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não usar em ferimentos abertos	

Nomenclatura botânica	<i>Calendula officinalis</i> L.	2
Nome popular	Calêndula	
Parte usada	Flores	
Padronização/Marcador	Flavonoides totais expressos em hiperosídeos	

Derivado vegetal	Extratos
Alegação de uso	Cicatrizante, anti-inflamatório
Concentração da forma farmacêutica	1,6 a 5 mg de flavonoides totais expressos em hiperosídeos por 100 g ou 0,8 a 1 mg de flavonoides totais expressos em hiperosídeos por mL
Via de Administração	Tópica
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	3
Nome popular	Eucalipto	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Cineol	
Derivado vegetal	Óleo essencial/extratos	
Alegação de uso	Anti-séptico das vias aéreas superiores e expectorante	
Dose Diária	14 a 42,5 mg de cineol	
Via de Administração	Oral e inalatória	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	4
Nome popular	Alcaçuz	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Ácido glicirrizínico	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Expectorante	
Dose Diária	60 a 200 mg de ácido glicirrizínico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar continuamente por mais de seis semanas sem acompanhamento médico	

Nomenclatura botânica	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	5
Nome popular	Hamamélis	

Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Taninos totais expressos em pirogalol
Derivado vegetal	Extratos
Alegação de uso	Uso interno: alívio sintomático de prurido e ardor associado a hemorroidas. Uso tópico: hemorroidas externas e equimoses
Concentração da forma farmacêutica	Uso interno: 420 a 900 mg de taninos totais expressos em pirogalol. Uso tópico: 0,35 a 1 mg de taninos totais expressos em pirogalol por 100 mg ou 3,5 a 10 mg de taninos totais expressos em pirogalol por mL
Via de Administração	Tópica e interna
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meissn. e <i>H. zeyheri</i> Decne	6
Nome popular	Garra do diabo	
Parte usada	Raízes secundárias	
Padronização/Marcador	Harpagosídeo ou iridoides totais expressos em harpagosídeos	
Derivado vegetal	Extrato aquoso ou hidroetanólico (30% a 60%)	
Alegação de uso	Alívio de dores articulares moderadas e dor lombar baixa aguda	
Dose Diária	30 a 100 mg de harpagosídeo ou 45 a 150 mg de iridoides totais expressos em harpagosídeo	
Forma farmacêutica	Comprimido revestido gastrorresistente	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Matricaria recutita</i> L.	7
Nome popular	Camomila	
Parte usada	Capítulos florais	
Padronização/Marcador	Apigenina-7-glicosídeo e derivados bisabolônicos calculados como levomenol	
Derivado vegetal	Extratos/tintura	
Alegação de uso	Uso oral: antiespasmódico intestinal, dispepsias funcionais Uso tópico:	

	anti-inflamatório
Dose Diária	Uso oral: 4 a 24 mg de apigenina-7- glicosídeo
Concentração da forma farmacêutica	Uso tópico: 0,005 a 0,05 mg de apigenina-7-glicosídeo por 100 g ou 100 mL e 0,004 a 0,07 mg de derivados bisabolônicos calculados como levomenol por 100 g ou 100 mL
Via de Administração	Oral e tópica, tintura apenas tópica
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss., <i>M. aquifolium</i> Mart.	8
Nome popular	Espinheira-santa	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Taninos totais expressos em pirogalol	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Dispepsias, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera gastroduodenal	
Dose Diária	60 a 90 mg taninos totais expressos em pirogalol	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Melissa officinalis</i> L.	9
Nome popular	Melissa, Erva-cidreira	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Carminativo, antiespasmódico e ansiolítico leve	
Dose Diária	60 a 180 mg de ácidos hidroxicinâmicos expressos em ácido rosmarínico	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Mikania glomerata</i> Spreng., <i>M. laevigata</i> Sch. Bip. ex Baker	10
-----------------------	--------------------------------------------------------------------------	----

Nome popular	Guaco
Parte usada	Folhas
Padronização/Marcador	Cumarina
Derivado vegetal	Extratos
Alegação de uso	Expectorante e broncodilatador
Dose Diária	0,5 a 5 mg de cumarina
Via de Administração	Oral
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica

Nomenclatura botânica	<i>Passiflora incarnata</i> L.*	11
Nome popular	Maracujá, Passiflora	
Parte usada	Partes aéreas	
Padronização/Marcador	Flavonoides totais expressos em vitexina	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Ansiolítico leve	
Dose Diária	30 a 120 mg de flavonoides totais expressos em vitexina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

*A nomenclatura botânica do maracujá foi corrigida pela IN nº 10/ 2014

Nomenclatura botânica	<i>Peumus boldus</i> Molina	12
Nome popular	Boldo, Boldo-do-Chile	
Parte usada	Folhas	
Padronização/Marcador	Alcaloides totais expressos em boldina	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Colagogo, colerético, dispepsias funcionais e distúrbios gastrointestinais espásticos	
Dose Diária	2 a 5 mg alcaloides totais expressos em boldina	
Via de Administração	Oral	

Restrição de uso	Venda sem prescrição médica
------------------	-----------------------------

Nomenclatura botânica	<i>Sambucus nigra</i> L.	13
Nome popular	Sabugueiro	
Parte usada	Flores	
Padronização/Marcador	Flavonoides totais expressos em isoquercitrina	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Mucolítico/expectorante, tratamento sintomático de gripe e resfriado	
Dose Diária	80 a 120 mg de flavonoides totais expressos em isoquercitrina	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	14
Nome popular	Milk thistle, Cardo mariano	
Parte usada	Frutos sem papilho	
Padronização/Marcador	Silimarina expressos em silibinina	
Derivado vegetal	Extratos	
Alegação de uso	Hepatoprotetores	
Dose Diária	200 a 400 mg de silimarina expressos em silibinina (por UV) 154 a 324 mg de silimarina expressos em silibinina (por HPLC)	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica	

Nomenclatura botânica	<i>Symphytum officinale</i> L.	15
Nome popular	Confrei	
Parte usada	Raízes	
Padronização/Marcador	Alantoína	
Derivado vegetal	Extrato	
Alegação de uso	Cicatrizante, equimoses, hematomas e contusões	
Concentração da forma	0,03 a 0,16 mg de alantoína por 100 mg	

farmacêutica	
Via de Administração	Tópica
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Utilizar por no máximo 4 a 6 semanas/ano. Não utilizar em lesões abertas

Nomenclatura botânica	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.	16
Nome popular	Unha de gato	
Parte usada	Casca do caule e raiz	
Padronização/Marcador	Alcalóides oxindólicos pentaclílicos	
Marcador negativo	Alcalóides oxindólicos tetracílicos	
Derivado vegetal	Extrato	
Alegação de uso	Anti-inflamatório	
Concentração da forma farmacêutica	0,9 mg de alcalóides oxindólicos pentaclílicos	
Via de Administração	Oral	
Restrição de uso	Venda sem prescrição médica. Não utilizar em gestantes, lactantes e lactentes	

[Retornar ao Índice](#)

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 04, DE 18 DE JUNHO DE 2014

DOU DE 20/06/2014

Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VI nos §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria n.º 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria n.º 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 16 de junho de 2014, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico conforme publicado no Portal da Anvisa na área referente a fitoterápicos.

Art. 2º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO
Diretor-Presidente

GUIA DE ORIENTAÇÃO PARA REGISTRO DE MEDICAMENTO FITOTERÁPICO E REGISTRO E NOTIFICAÇÃO DE PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID)

Gerência Geral de Medicamentos (GGMED)

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)

Copyright © 2014. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Diretor-Presidente
Dirceu Brás Aparecido Barbano
Adjunto de Diretor-Presidente
Luiz Roberto Klassmann

Diretores
Ivo Bucaresky
Jaime Cesar de Moura Oliveira

José Carlos Magalhães Moutinho
Renato Alencar Porto

Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED)
Antonio Cesar Silva Mallet

Gerência Geral de Medicamentos
Ricardo Ferreira Borges

Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados
Ana Cecília Bezerra Carvalho

Equipe técnica
Ana Cecília Bezerra Carvalho
Ingrid Estefania Mancina de Gutiérrez
João Paulo Silvério Perfeito

ABREVIATURAS

AFE - Autorização de Funcionamento de Empresa
BPA - Boas Práticas Agrícolas
BPF - Boas Práticas de Fabricação
CAS - Chemical Abstract Service
CBPFC - Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle
CCD - Cromatografia em Camada Delgada
CE - Comunicado Especial
CG - Cromatografia Gasosa
CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CNS - Conselho Nacional de Saúde
COFID - Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados
COPEM - Coordenação de Pesquisa, Ensaio Clínico e Medicamentos Novos
COREC - Coordenação de Instrução e Análise de Recursos
CRT - Certificado de Responsabilidade Técnica
DCB - Denominação Comum Brasileira
DCI - Denominação Comum Internacional
DICOL - Diretoria Colegiada da Anvisa
EET - Encefalopatia Espongiforme Transmissível
EM - Espectrofotometria de Massas
EMA - European Medicines Agency
FB - Farmacopeia Brasileira
FFFB - Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira
FP - Formulário de Petição
FNFB - Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira
GESEF - Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia
GGMED - Gerência Geral de Medicamentos
HC - Health Canada
HMPC - Committee on Herbal Medicinal Product
IFA - Insumo Farmacêutico Ativo
IFAV - Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal
IN - Instrução Normativa
MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MF - Medicamento Fitoterápico

OMS - Organização Mundial da Saúde
PNM - Política Nacional de Medicamentos
PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS
PNPMF - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos
PTF - Produto Tradicional Fitoterápico
RDC - Resolução de Diretoria Colegiada
RE - Resolução Específica
Rf - Fator de Retenção
REBLAS - Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde
SQR - Substância Química de Referência
SUS - Sistema Único de Saúde
TGA - Therapeutic Goods Administration
UNIAP - Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa
UV - Ultravioleta

Para o entendimento deste Guia devem ser consultadas as normas nele citadas ou, obrigatoriamente, suas atualizações.

Guia de orientação para registro de medicamento fitoterápico e registro e notificação de produto tradicional fitoterápico

A RDC nº 26/2014 regulamenta o registro de Medicamentos Fitoterápicos (MF) e o registro e a notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos (PTF). Essa norma também se aplica a produtos que sejam constituídos de fungos multicelulares e algas como Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), até que seja publicada regulamentação específica para essas classes.

Este Guia e a norma de registro supracitada, quando tratam de fitoterápicos, referem-se tanto ao Medicamento Fitoterápico (MF) quanto ao Produto Tradicional Fitoterápico (PTF). A principal diferença entre essas duas classes é que o MF comprova sua segurança e eficácia por meio de estudos clínicos, enquanto o PTF comprova a segurança e efetividade pela demonstração do tempo de uso na literatura técnico-científica. Para serem disponibilizados ao consumo, tanto o MF quanto o PTF terão que apresentar requisitos semelhantes de qualidade, diferenciando-se nos requisitos de comprovação da segurança e eficácia/efetividade, bulas/folheto informativo, embalagens, restrição de uso e de Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) (Quadros 1 e 2).

Quadro 1 - Diferenças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014

Diferenças	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Comprovação de Segurança e Eficácia/Efetividade (SE)	Por estudos clínicos	Por demonstração de tempo de uso
Boas Práticas de Fabricação (BPF)	Segue a RDC nº 17/2010	Segue a RDC nº 13/2013
Informações do fitoterápico para o consumidor final	Disponibilizadas na Bula	Disponibilizadas no Folheto informativo
Formas de obter a autorização de comercialização junto à Anvisa	Registro ou Registro simplificado	Registro, Registro simplificado ou Notificação

Quadro 2- Semelhanças entre os fitoterápicos tratados pela RDC nº 26/2014

	Medicamento Fitoterápico (MF)	Produto Tradicional Fitoterápico (PTF)
Semelhanças	Requisitos de Controle de Qualidade (CQ)	
	Controle do Insumo Farmacêutico Ativo Vegetal (IFAV)	

A tradicionalidade de uso é uma forma de comprovação de segurança e efetividade de fitoterápicos permitida no Brasil desde a publicação da RDC nº 17/2000, que foi revogada pela RDC nº 48/2004, que por sua vez foi revogada pela RDC nº 14/2010, todas referentes ao registro de medicamentos fitoterápicos. Em todas essas normas era possível utilizar quatro formas de comprovação de segurança e eficácia de fitoterápicos: por meio de estudos não clínicos e clínicos, por dados de literatura, por registro simplificado ou por

tradicionalidade. Porém, a população não tinha a informação sobre qual foi a forma utilizada para comprovação da segurança e eficácia quando o produto era registrado. A RDC nº 14/2010 foi revogada com a publicação da RDC nº 26/2014, que separa os fitoterápicos em duas classes, MF e PTF, traz o conceito de PTF, tendo a demonstração do tempo de uso por meio de literatura técnico-científica como a principal forma de comprovação de sua segurança e efetividade.

Os PTF são uma nova classe de medicamentos criada pela Anvisa com o intuito de deixar mais claro para a população se o produto que ela está utilizando passou por todos os testes clínicos de segurança e eficácia ou se foi aprovado por tempo de uso tradicional seguro e efetivo. Os requisitos para comprovar a tradicionalidade basicamente não mudaram, permanecendo os mesmo preconizados pela Anvisa desde 2000 na RDC nº 17.

A comprovação de segurança e efetividade por tradicionalidade de uso é uma forma preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e existe nas principais legislações internacionais, como da Comunidade Europeia, Canadá, Austrália, México e Brasil. Para utilizar essa forma de comprovação, a empresa que pretende comercializar o fitoterápico precisa apresentar diversos documentos constantes neste Guia, que serão mais a frente discutidos.

MF sempre terão que ser registrados na Anvisa. Esse registro, caso seja de espécies de conhecimento difundido na literatura técnico-científica, pode ser simplificado, conforme será detalhado mais adiante. Já os PTF, além do registro e registro simplificado, também poderão ser notificados quando seus Insumos Farmacêuticos Ativos Vegetais (IFAV) estiverem descritos no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) (Brasil, 2011e) e possuírem monografias de controle de qualidade em farmacopeia reconhecida.

TANTO OS MF COMO OS PTF SÃO MEDICAMENTOS E PRECISAM ESTAR REGULARIZADOS NA ANVISA PARA SEREM COMERCIALIZADOS.

Pode ser solicitado registro para MF e PTF em todas as formas farmacêuticas previstas na literatura técnico-científica. Na classe de PTF, poderão ser notificados chás medicinais e outras formulações descritas no FFFB. Sempre na notificação, as formas farmacêuticas devem ser aquelas descritas no FFFB.

Para fins deste Guia e da RDC nº 26/2014, foi padronizado que o termo "chá medicinal" é a droga vegetal com fins medicinais, a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor. Ou seja, esse termo será utilizado para o produto que antes era denominado, na RDC nº 10/2010, de "droga vegetal notificada".

Vale ressaltar que os fitoterápicos só podem ser constituídos de IFAV, não sendo considerado fitoterápico aquele que inclua na sua composição substâncias ativas isoladas ou altamente purificadas, sejam elas sintéticas, semissintéticas ou naturais e nem as associações dessas com outros extratos, sejam eles vegetais ou de outras fontes, como animal.

Quando um derivado vegetal é associado com um opoterápico e/ou vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos e/ou proteínas e/ou fitofármaco, o produto deve ser registrado como medicamento específico, devendo obedecer ao disposto na RDC nº 24/2011, ou suas atualizações. O

fitofármaco é uma substância altamente purificada e isolada a partir de matéria-prima vegetal, com estrutura química e atividade farmacológica definida. É utilizado como ativo em medicamentos com propriedade profilática, paliativa ou curativa. Não são considerados fitofármacos compostos isolados que sofram qualquer etapa de semissíntese ou modificação de sua estrutura química (Brasil, 2011d). Quando ocorrerem dúvidas se determinado IFAV se enquadra como medicamento fitoterápico ou fitofármaco, sugere-se que seja consultado o Guia da European Medicines Agency (EMA): Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations (EMA, 2010).

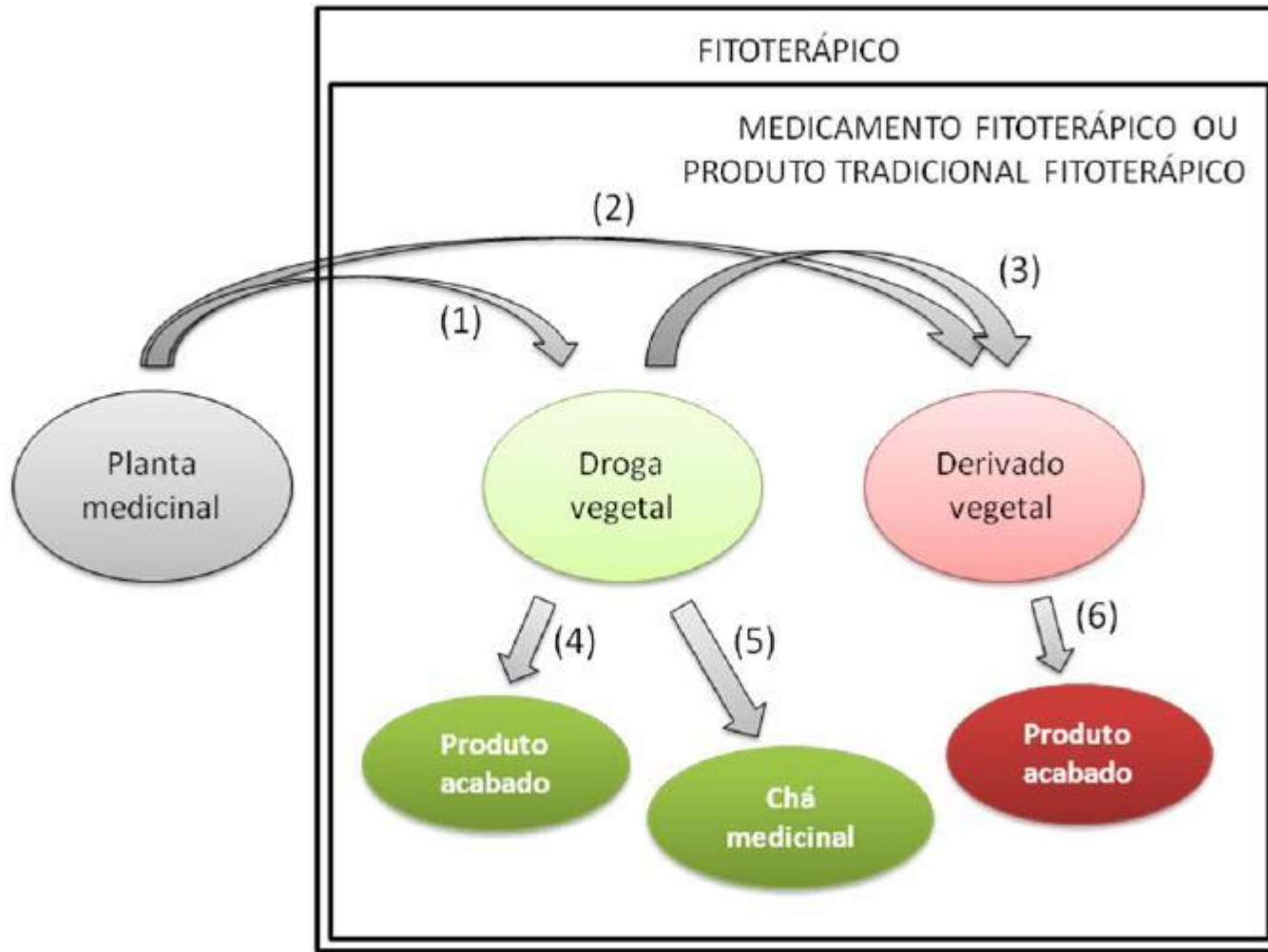
A norma para registro de MF e registro e notificação de PTF e este Guia somente são aplicáveis a fitoterápicos industrializados.

Produtos manipulados possuem regras específicas a serem seguidas: farmácias de manipulação devem seguir as **RDC nº 67/2007** (Brasil, 2007) e nº 87/2008 (Brasil, 2008a); e Farmácias Vivas devem seguir a **RDC nº 18/2013** (Brasil, 2013c).

Um fitoterápico, seja ele MF ou PTF, pode ter como IFAV uma droga vegetal ou um derivado vegetal. A droga vegetal sempre é obtida da planta medicinal (1), enquanto o derivado vegetal pode ser obtido diretamente da planta medicinal (2) ou da droga vegetal (3).

A droga vegetal, sendo o ativo na formulação, pode ser comercializada dessa forma, sem processamento adicional, como chá medicinal para uso em preparações extemporâneas (5), ou pode ser comercializada em outras formas farmacêuticas, como cápsulas, por exemplo, podendo conter excipientes (4). Quando o derivado é o IFAV na formulação (6), pode estar associado ou não a excipientes (Figura 1) e administrado em diferentes formas farmacêuticas.

Figura 1 - Principais conceitos em fitoterápicos industrializados.



Não existe um limite para a quantidade de espécies vegetais que possam constar num MF ou PTF. Essa é uma escolha do solicitante do registro, que terá que comprovar a qualidade, a segurança, a eficácia/efetividade e a racionalidade das espécies em associação.

Este Guia foi elaborado a partir dos guias orientativos sobre fitoterápicos publicados pela OMS e pelos órgãos reguladores da Austrália (Therapeutic Goods Administration - TGA), do Canadá (Health Canada - HC) e da Comunidade Europeia (European Medicines Agency - EMA).

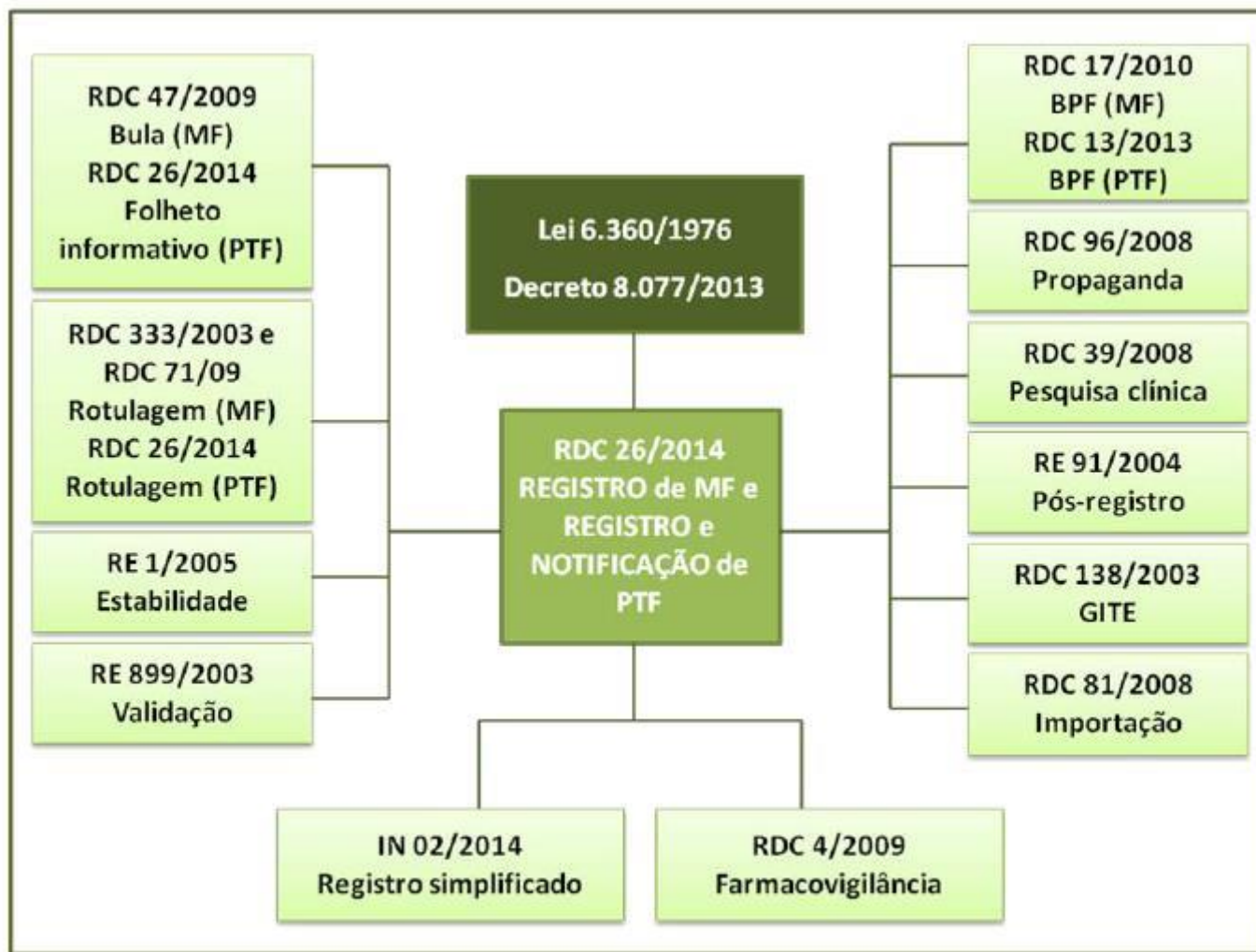
Além disso, compila os diversos documentos publicados e toda a experiência adquirida pela Anvisa, necessários para o registro e a notificação de fitoterápicos.

Este Guia se divide em quatro partes:

- a primeira parte descreve os fluxos de avaliação de petição de registro de fitoterápicos industrializados na Anvisa;
- a segunda parte descreve os requisitos de controle da qualidade aplicados aos fitoterápicos, exigidos tanto para o registro quanto para a notificação;
- a terceira parte refere-se à comprovação de segurança e eficácia dos MF a serem registrados;
- a quarta parte refere-se à comprovação de segurança e efetividade dos PTF. Essa parte é aplicável somente nas solicitações de registro, já que os produtos notificados têm sua segurança e eficácia avaliada previamente pela Anvisa no momento da inclusão no FFFB.

Na elaboração deste Guia foram detalhadas as normas abrangidas no registro e notificação de fitoterápicos que estão apresentadas na Figura 2.

Figura 2 - Normas aplicáveis ao registro e notificação de fitoterápicos.



BPF - Boas Práticas de Fabricação e Controle; BPC - Boas Práticas Clínicas; CP - Consulta Pública; GITE - Grupos e Indicações Terapêuticas Especificadas; RE - Resolução Específica; RDC - Resolução de Diretoria Colegiada.

A lei que rege a vigilância sanitária é a **Lei nº 6.360/1976**, que é regulamentada pelo **Decreto nº 8.077/2013**. Essas legislações trazem os requisitos gerais para autorização de funcionamento e certificação de empresas produtoras de medicamentos e as regras para o seu registro e renovação.

A **RDC nº 26/2014**, a RE nº 91/2004, a RDC nº 13/2013 e a **IN 2/2014** são específicas para fitoterápicos, enquanto todas as outras citadas na Figura 2 se aplicam a qualquer medicamento a ser registrado na Anvisa.

A RDC nº 17/2010 e a RDC nº 13/2013 estabelecem as Boas Práticas de Fabricação e Controle de medicamentos e PTF, respectivamente, e sua aplicação será discutida mais a frente neste Guia.

A **RDC nº 25/2011** traz os procedimentos de peticionamento na Anvisa.

A RDC nº 39/2008, junto com as normas do Conselho Nacional de Saúde (CNS), regulamentam a pesquisa clínica para fins de comprovação de segurança e eficácia de medicamentos.

A RDC nº 138/2003 traz a lista de indicações terapêuticas isentas de prescrição médica. Assim, qualquer medicamento fitoterápico que possua indicações terapêuticas descritas na RDC nº 138/2003 deve ser de venda isenta de prescrição médica; qualquer outra indicação terapêutica tornará o MF de venda sob prescrição médica. Assim, não existe uma lista que aponte espécies vegetais que sejam de venda sob prescrição médica, a restrição é definida de acordo com a indicação terapêutica dada ao medicamento. Para as empresas que utilizam o registro simplificado de MF, a restrição de venda do medicamento já foi padronizada na RDC nº 26/2014. Essa orientação aplica-se apenas a MF, já que os PTF são todos isentos de prescrição médica, considerando que são indicados para alegações terapêuticas de baixa gravidade.

A **RDC nº 81/2008** traz as regras para importação de medicamentos e foi atualizada pela **RDC nº 28/2011**.

A RDC nº 4/2009 traz as orientações sobre Farmacovigilância aos detentores de registro de medicamentos.

A RE nº 1/2005 estabelece os requisitos para realização dos estudos de estabilidade, e a RE nº 899/2003 traz as orientações para validação de metodologias analíticas.

Conforme discutido em detalhes neste Guia, as rotulagens de MF devem seguir a **RDC nº 71/2009** e as bulas devem seguir a **RDC nº 47/2009**. Já para PTF, tanto os requisitos de rotulagem, como o folheto informativo, que substitui a bula, estão descritos na **RDC nº 26/2014**.

Qualquer outra informação sobre MF e PTF que não foi detalhada neste Guia deve ser obtida por meio do Anvisatende: 0800-6429782.



Caso se encontrem problemas com fitoterápicos comercializados, deve-se notificar à Anvisa. A notificação deve ser feita por meio do Notivisa, disponível na página da Anvisa.

O Notivisa é um sistema informatizado, disponível na plataforma web, previsto pela Portaria nº 1.660/2009 do Ministério da Saúde, para coletar e processar informações referentes a eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas a produtos sob vigilância sanitária, como os medicamentos (Brasil, 2009c). As notificações de profissionais de saúde e hospitais podem ser feitas por meio do link: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>

Para os cidadãos há formulários específicos disponíveis no link: http://www.anvisa.gov.br/servicos/form/farmaco/index_usu.htm onde se pode comunicar a ocorrência de EA e QT. Esse formulário deve ser preenchido caso a pessoa interessada prefira enviar a comunicação de suspeitas de reações adversas a medicamentos diretamente à Anvisa, sem o intermédio de um profissional de saúde.



NOTIVISA
Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária

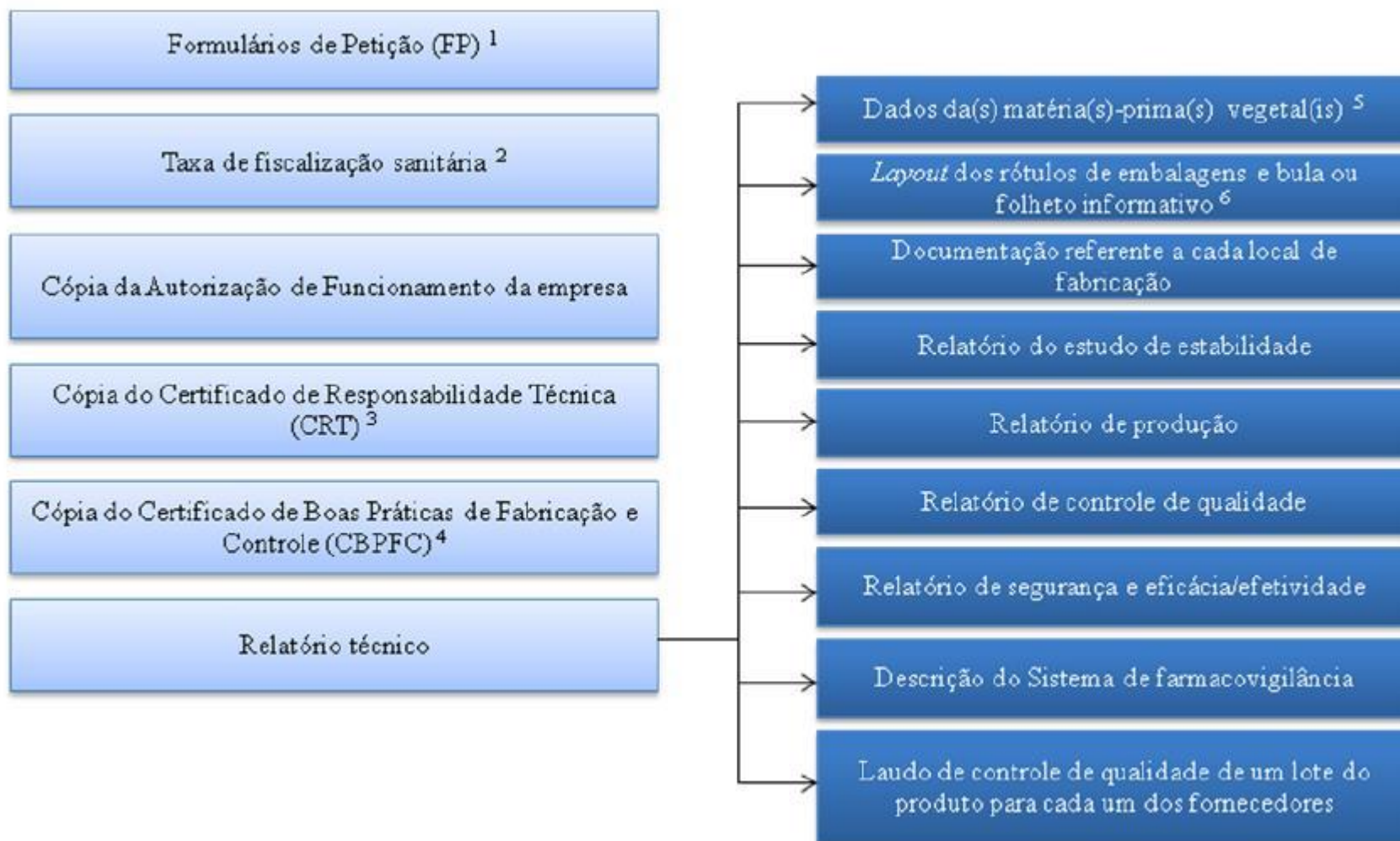
As denúncias alertarão a Anvisa que adotará as ações e procedimentos sanitários necessários.

1 DOCUMENTAÇÃO

Para solicitar um registro de MF e PTF na Anvisa, o solicitante deverá cumprir todos os requisitos do art. 7º da **RDC nº 26/2014**, referentes à parte documental. Esses requisitos são apresentados na figura 3.

Todos os documentos devem ser protocolados na Anvisa em língua portuguesa, conforme a **RDC nº 25/2011**, que "Dispõe sobre os procedimentos gerais para utilização dos serviços de protocolo de documentos no âmbito da Anvisa". Como a **RDC nº 25/2011** foi atualizada pela **RDC nº 50/2013**, documentos podem ser protocolados em língua inglesa ou espanhola, mas uma exigência para que seja feita a tradução de tais documentos pode ser gerada.

Figura 3 - Documentação necessária para solicitar registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Os formulários de petição (FP1 e FP2) estão disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa e estão representados nos anexos B e C deste Guia.

² Os valores das taxas de fiscalização são cobrados conforme o disposto na **Medida Provisória nº 2.190-34/2001** e **RDC nº 222/2006**.

³ CRT atualizado e emitido pelo Conselho Regional de Farmácia da respectiva área de atuação.

⁴ CBPFC emitido pela Anvisa para a linha de produção na qual o MF e PTF será fabricado. Empresas fabricantes de MF precisam estar certificadas conforme BPFC para medicamentos, enquanto empresas fabricantes de PTF podem estar certificadas com BPFC para medicamentos ou PTF, conforme linha de produção específica.

⁵ Contendo nomenclatura botânica completa e parte da planta utilizada.

⁶ Os MF devem obrigatoriamente ser acompanhados de bula e os PTF, de folheto informativo.

A empresa, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar uma via impressa de toda a documentação solicitada, juntamente com uma cópia em mídia eletrônica com as mesmas informações gravadas em formato pdf. A documentação protocolada deve estar organizada de acordo com a ordem disposta na norma, assinada pelo responsável técnico da empresa nos Formulários de Petição (FP), na folha final do processo, laudos, relatórios e declarações. A sequência de páginas numeradas deve estar de acordo com o índice constante no início da documentação apresentada.

A petição de registro deve vir acompanhada do relatório técnico (Figura 3), conforme o disposto na **RDC nº 26/2014**. A seguir serão detalhados os itens do relatório técnico e como devem ser apresentados.

1 - Dados da matéria-prima vegetal: O solicitante do registro deve informar a Denominação Comum Brasileira (DCB) das matérias-primas vegetais utilizadas no MF ou PTF, e as partes da espécie vegetal utilizada. A DCB de espécies vegetais está descrita na **RDC nº 64/2012** (Brasil, 2012a), alterada pela **RDC nº 02/2014** (Brasil, 2014), disponíveis na página eletrônica da Farmacopeia Brasileira (FB). As regras utilizadas para a nomenclatura de DCB seguem o disposto na **RDC nº 63/2012** (Brasil, 2012b). A DCB padronizada deve ser utilizada tanto pelo fabricante do produto acabado, como pelos fornecedores e distribuidores da matéria-prima vegetal.

The image is a screenshot of the website for the Brazilian Pharmacopoeia (Farmacopeia Brasileira). The main header features the title "FARMACOPEIA BRASILEIRA" in a large, white, serif font inside a blue oval. Below this, a white box contains the text "DCB - Denominações Comuns Brasileiras" and a list of navigation links: "Apresentação / Histórico", "Definições", "Decisões em tramitação", "Legislação", "Referências Bibliográficas", "Radicais: Tradução, Abreviaturas e Grupos Químicos", "Download de Arquivos eletrônicos", and "Fale com a Farmacopeia/DCB".

On the left side, there is a vertical navigation menu with the following items: "Coordenação da Farmacopeia Brasileira", "Comissão da Farmacopeia Brasileira", "Comitês Técnicos Temáticos Farmacopeia Homeopática Brasileira", "Farmacopeia Brasileira", "Formulário Nacional", "Formulário Fitoterápico Nacional", "DCB - Denominação Comum Brasileira", "SQR - Substância Química de Referência", "Consultas Públicas", "Farmacopeias Virtuais", "Farmacopeia 5ª Edição", "Projetos", "Publicações", and "Saiba mais...". At the bottom left, there are buttons for "Fale Conosco" and "Links de Interesse", along with the ANVISA logo and the text "ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária".

At the bottom right of the page, the text "Seja Bem-Vindo à Farmacopéia Brasileira" is displayed.

(<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/dcb.htm>)

No caso de não existir DCB para a espécie vegetal constituinte do fitoterápico, a empresa deve solicitar eletronicamente à Anvisa, antes do peticionamento do pedido de registro, inclusão da mesma, conforme [IN nº 5/2012](#), que dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de DCB (Brasil, 2012c). Para a solicitação da DCB, pode-se utilizar algumas bases de dados

para confirmar o nome da espécie, a exemplo do IPNI e Tropicos® (Quadro 3). No caso das substâncias presentes na planta, estrutura e propriedades, outros bancos de dados podem ser consultados, conforme sugerido no quadro 3.

Quadro 3 - Exemplos de bases de dados que podem ser utilizadas para consulta da nomenclatura botânica e dados químicos.

Base de dados	Informações		Acesso
	Botânica	Química	
<i>International Plant Name Index</i> (IPNI)	X		http://www.ipni.org/
<i>Tropicos®</i>	X		http://tropicos.org/
<i>ChemIDplus</i> (CHEMID)		X	http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/
<i>Natural Health Products</i>		X	http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/d-

<i>Ingredients Database – NHPID</i>			bdipsn/search-rechercheReq.do
<i>Dr. DUKE's phytochemical and ethnobotanical databases</i>		X	http://www.ars-grin.gov/duke/plants.html

2 - Layout dos rótulos e bulas ou folheto informativo para fitoterápicos

a - Layout dos rótulos e bulas para MF

Para correta apresentação dos layouts de rótulos e bulas de MF exigidos no relatório técnico, deve-se consultar as resoluções: a **RDC nº 47/2009**, que "Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e profissionais de saúde"; e a **RDC nº 71/2009** que "Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos".

b - Layout dos rótulos e folheto informativo para PFT

Para PTF, o layout de rótulo e folheto informativo deve seguir integralmente e exclusivamente o disposto na RDC no 26/2014, além do previsto na Lei nº 6.360/1976.

c - nomes comerciais

A RDC nº 71/2009 revogou, em parte, a RDC nº 333/2003, que ainda está vigente quanto à regulamentação de nomes comerciais de medicamentos, junto com a Lei nº 6.360/1976, que "Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências". Essas normas não são específicas para fitoterápicos, mas apresentam itens que versam apenas sobre o assunto e precisam ser seguidas.

Uma norma específica sobre nomes comerciais está sendo discutida pela Anvisa e, logo que publicada, revogará a RDC nº 333/2003, sendo aplicável tanto para MF como para PTF, inclusive notificados. As empresas devem propor nomes adequados para os fitoterápicos que modo que não ocorra colidência com outros produtos já existentes no mercado. Deve observar também que o nome do fitoterápico não deve confundir o consumidor atribuindo-lhe propriedades que não são cabíveis.

d - bulas e folhetos informativos padrão

A Anvisa padronizou e disponibilizou em seu sítio eletrônico, conforme preconizado pela RDC nº 47/2009, bulas padrão de medicamentos fitoterápicos obtidos das seguintes espécies: *Aesculus hippocastanum*, *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Actea racemosa*, *Cynara scolymus*, *Echinacea purpurea*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max*, *Hypericum perforatum*, *Maytenus ilicifolia*, *Passiflora incarnata*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Piper methysticum*, *Rhamnus purshiana*, *Senna alexandrina*, *Serenoa repens* e *Valeriana officinalis*. As bulas padrão foram atualizadas, separadas entre bulas padrão para as plantas que permanecerem como MF e folheto informativo padrão para as plantas medicinais que forem classificadas como PTF. Os fabricantes de fitoterápicos simples, obtidos a partir dessas 18 espécies supracitadas, devem adotar integralmente os textos das bulas ou folheto informativo-padrão, podendo alterar apenas o nome comercial e a posologia do produto.

3 - Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Os solicitantes de registro de fitoterápicos devem apresentar a descrição do Sistema de Farmacovigilância da empresa, obedecendo à legislação vigente, a RDC nº 4/2009, que "Dispõe sobre as normas de farmacovigilância" e o disposto no Guia de Farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos.

4 - Estudos de estabilidade

Os estudos de estabilidade são utilizados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento do fitoterápico na validade esperada por meio da verificação das características físicas, microbiológicas, químicas e/ou biológicas.

O anexo E deste Guia traz os diferentes testes e os tempos nos quais devem ser realizados nos estudos de estabilidade do fitoterápico.

Os estudos de estabilidade para MF e PTF seguem o regulamento geral estabelecido para medicamentos pela Anvisa, a RE nº 1/2005, que publicou o "Guia para a realização de estudos de estabilidade de medicamentos" devendo seguir as orientações:

- 1 - o produto deve estar em sua embalagem primária;
- 2 - produtos importados a granel devem conter informações sobre data de fabricação e validade e condição de armazenamento, sendo o seu prazo de validade contado desde a sua fabricação. Os testes de estabilidade de acompanhamento desses fitoterápicos devem ser realizados em solo brasileiro;
- 3 - para obtenção do registro, os produtos importados podem ser submetidos a testes de estabilidade no exterior, contanto que sejam seguidos os parâmetros da RE nº 1/2005;
- 4 - 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.

Devido à complexidade da composição de fitoterápicos, foram adotadas orientações específicas:

- 1 - a identificação e a avaliação quantitativa dos produtos de degradação de fitoterápicos não será exigida enquanto não houver metodologia farmacopeica ou documentação técnico-científica específica sobre os produtos de degradação característicos da espécie que se pretende registrar. O surgimento de produtos de degradação deve ser acompanhado pelo fabricante por meio do perfil cromatográfico durante o estudo de estabilidade;
- 2 - o estudo de fotoestabilidade não será solicitado se o solicitante de registro apresentar justificativa técnica com evidência científica de que os ativos não sofrem degradação na presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz. Ao final do estudo de estabilidade, a variação máxima permitida será de 10% do valor de liberação do lote (Quadro 4). Essa variação, somada à variação permitida na liberação do lote, somente será aceita se permanecer dentro da faixa terapêutica segura e eficaz/efetiva estabelecida em documentação técnico-científica durante todo o período de validade do fitoterápico.

Quadro 4 - Limite de variação permitido do teor de marcador, na liberação do lote e no estudo de estabilidade do fitoterápico.

Limite de variação permitido 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%

Assim, caso a documentação técnico-científica apresente comprovação de segurança e eficácia/efetividade para uma variação menor do que está permitido na norma, o solicitante do registro terá que diminuir a variação, seja na liberação do lote ou no estudo de estabilidade, para que o fitoterápico mantenha sua especificação dentro da faixa terapêutica embasada cientificamente. Quando a comprovação da segurança e eficácia/efetividade for feita para um IFAV que possua publicado apenas um estudo clínico realizado com apenas uma dose, a restrição acima não se aplica, sendo aquela dose o valor médio em que deve estar a concentração do produto, podendo esse valor variar conforme estabelecido no Quadro 4. Variações maiores que a faixa estabelecida para os marcadores durante o prazo de validade são indesejáveis. Caso não seja possível atingir essa especificação, a empresa deve apresentar justificativa técnica para embasar a necessidade de ampliação desse intervalo. Essa justificativa técnica será avaliada pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID).

Para os métodos que utilizem padrões de referência, os resultados dos testes de estabilidade devem incluir a leitura do padrão (ponto único ou 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 pode variar de uma corrida analítica para outra. Esses dados devem ser enviados à Anvisa. Nos casos de métodos farmacopeicos que preconizam a utilização de absorvância específica, a leitura dos padrões não será exigida, desde que a empresa apresente comprovação de qualificação do equipamento e equivalência entre a absorvância específica e absorvância da substância química de referência realizada durante a validação do produto e dos IFAV. No caso de qualquer dúvida técnica, poderão ser exigidas informações complementares, inclusive a comparação com o padrão.

5 - Relatório de produção

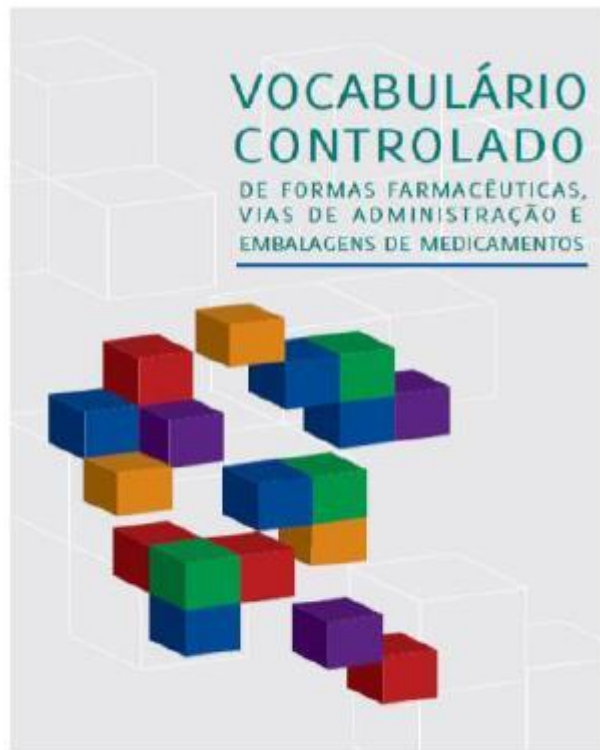
O solicitante deve apresentar um fluxograma do processo de produção, contendo todas as etapas realizadas, tais como: operações realizadas, equipamentos utilizados (princípio de funcionamento, capacidade máxima individual), dentre outros. Um adequado desenho do processo de produção deve ser apoiado por uma validação de processo bem documentada e precisa, garantindo assim que a fabricação e a qualidade do produto acabado sejam bem controladas e que a composição do produto acabado esteja conforme a composição declarada. A validação de processo não precisa ser enviada no registro/notificação de fitoterápicos, mas precisa ser feita pela empresa e estar disponível para auditorias e inspeções.



Sugere-se que o fluxograma também informe os dados do controle em processo, conforme preconizado pela RDC nº 17/2010, que dispõe sobre as BPF de medicamentos (Brasil, 2010b) ou pela RDC nº 13/2013 que dispõe sobre as BPF de PTF (Brasil, 2013a).

Cabe ao fabricante de fitoterápicos orientar os usuários e as transportadoras quanto às condições de armazenamento, bem como, no decorrer do processo de produção, controlar de modo rigoroso e detalhista cada etapa (Gil et al., 2010).

O solicitante do registro deve preencher os Formulários de Petição (FP) padronizados pela Anvisa (anexos B e C deste Guia).



Para preenchimento das informações das formas farmacêuticas no FP e no relatório de produção, deve ser utilizado o "Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos" publicado no link: . As padronizações feitas neste Guia devem ser seguidas nos registros e nas notificações.

O FP deve conter ainda a descrição detalhada da fórmula, incluindo ativos e excipientes. A COFID orienta que devem ser observadas as atualizações da **Portaria nº 344/1998** quanto a proibições e controle de utilização de determinadas espécies vegetais e seus derivados. As espécies listadas no Anexo I da **RDC nº 26/2014** não podem ser utilizadas na obtenção de PTF, sendo permitida sua inclusão em MF quando demonstrado, por meio de estudos não clínicos e clínicos, que, na concentração e forma farmacêutica pretendida, não apresentam toxicidade ao usuário. Quando for solicitado um registro/notificação de um fitoterápico com uma das espécies constantes no Anexo II da **RDC nº 26/2014**, o solicitante deve cumprir o disposto nessa Resolução.

Havendo necessidade de importar amostras, deve-se solicitar à Anvisa a devida autorização para a importação, conforme o disposto na **RDC nº 81/2008** (Brasil, 2008c).

Os itens relativos ao relatório de controle de qualidade, incluindo o laudo de controle da qualidade, e relatórios de segurança e eficácia/efetividade, serão pormenorizados mais a frente neste Guia.

1.1 FLUXO DE AVALIAÇÃO DE PETIÇÃO DE REGISTRO

Os fluxogramas 1, 2 e 3 ilustram o caminho de análise de uma petição, tornando transparente o trâmite de análise no órgão regulador, indo ao encontro da **Lei nº 12.527/2011**, que regula o Acesso à Informação no país (Brasil, 2011b).



A petição de registro deve ser entregue à Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), de onde será encaminhada para a área técnica, a Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), que realizará a análise. Informações adicionais sobre protocolo podem ser obtidas por meio do link:

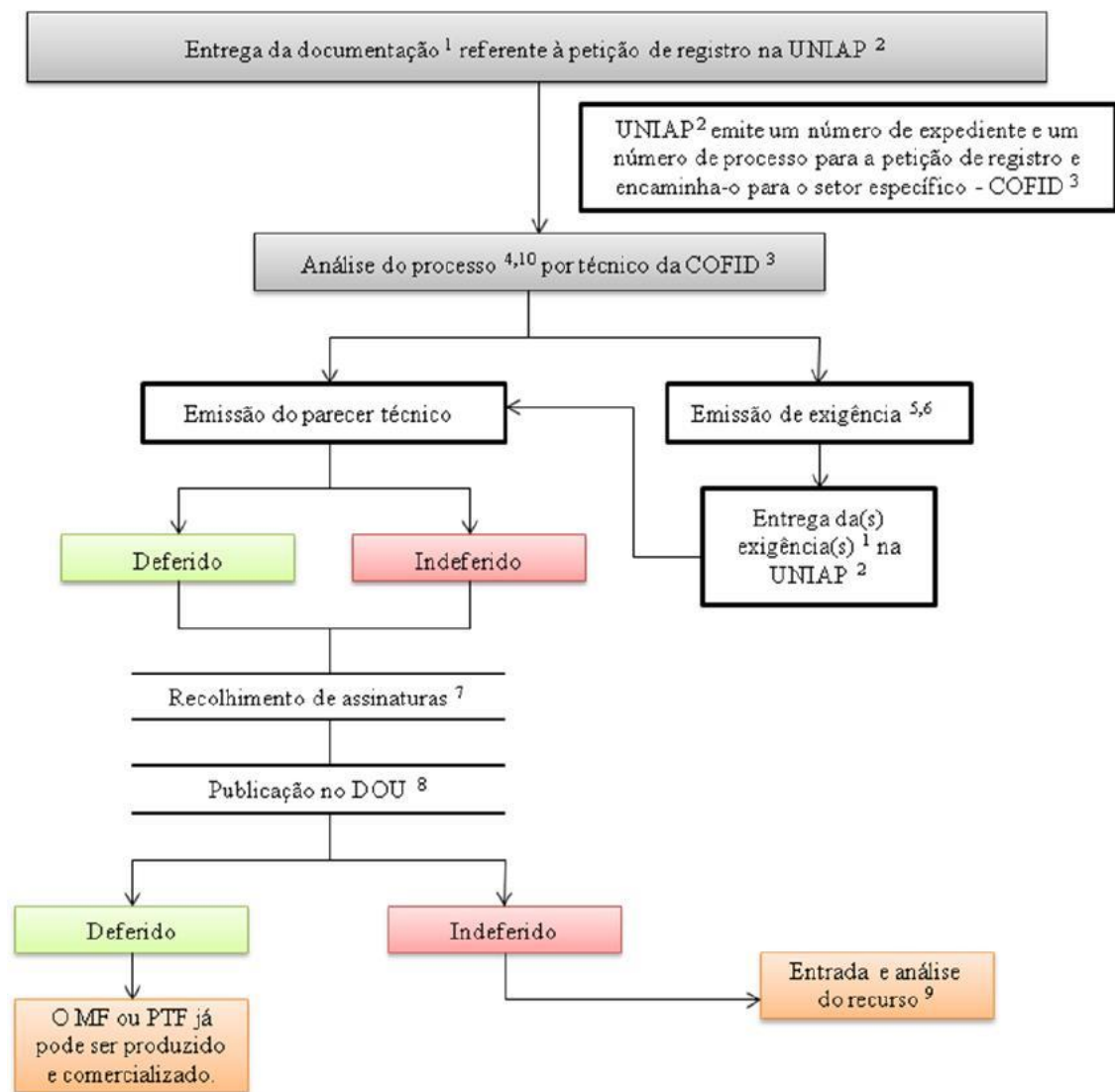
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/protocolo/index.html>. Por meio dessa lista a empresa pode acompanhar a ordem cronológica de análise.

Ao final da análise técnica de uma petição, a Anvisa pode solicitar à empresa esclarecimentos ou informações sobre a documentação instruída quando do protocolo, por meio de envio de exigência técnica eletrônica.

O não cumprimento da exigência técnica acarreta o indeferimento da petição, conforme **RDC nº 204/2005**, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise (Brasil, 2005a). O indeferimento é o ato produzido pela Anvisa pela conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório ou pela insuficiência da documentação técnica apresentada (Perfeito, 2012).

Para maiores informações sobre as principais razões de indeferimento de solicitações de registros e renovações de registro de medicamentos fitoterápicos na Anvisa, consultar os dados publicados no levantamento feito por Perfeito (2012).

Fluxograma 1 - Processo de análise de petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente. Ver documentação na Figura 3, que precisa ser protocolada na Anvisa conforme a RDC nº 25/2011.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID) subordinada à Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa, conforme disposto na Portaria nº 650/2014.

⁴ A fila de análise de processo é formada em ordem cronológica, conforme RDC nº 28/2007.

⁵ A empresa recebe eletronicamente a exigência, cabendo a ela o cumprimento de exigência para dar continuidade a análise do pedido de registro.

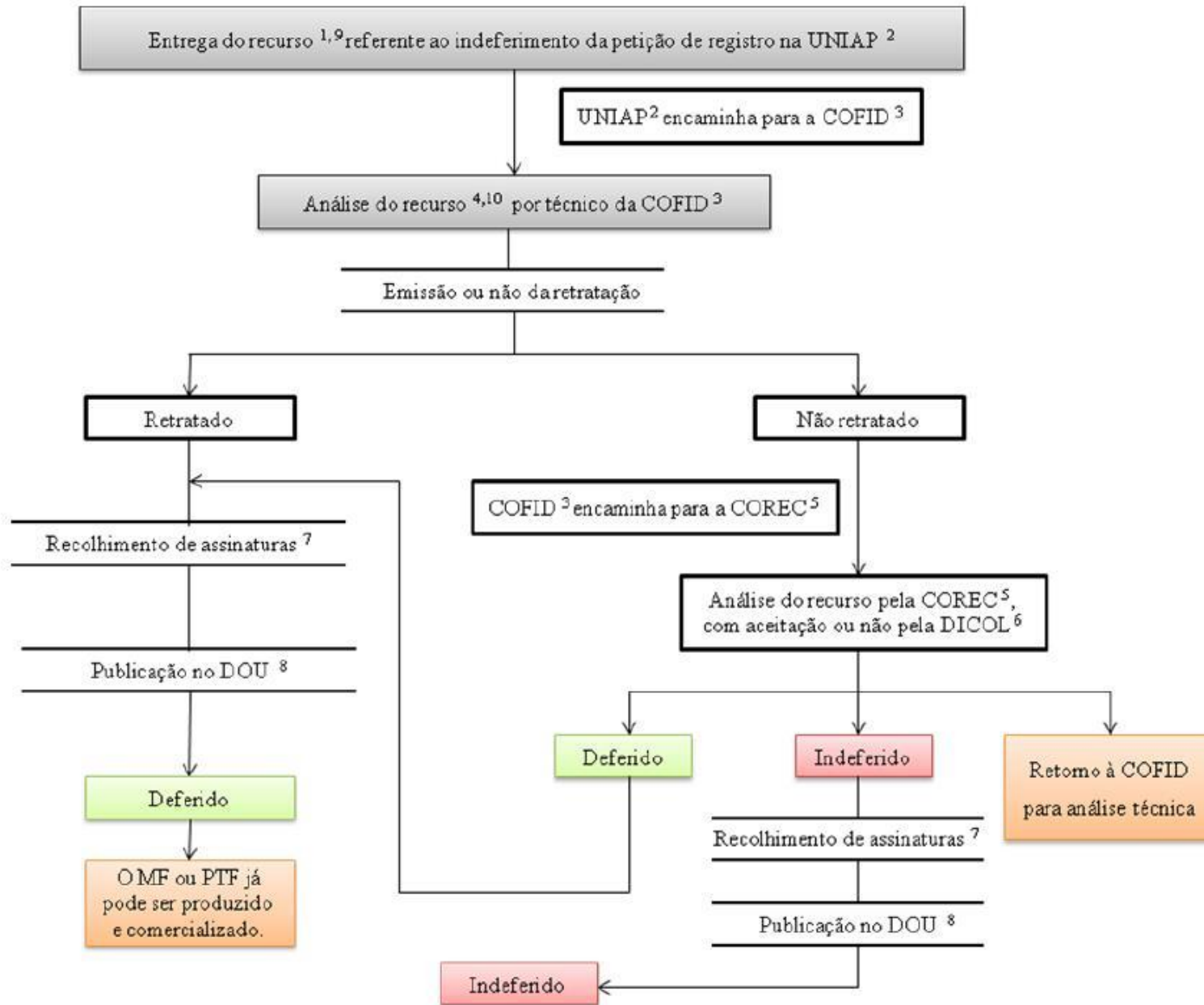
⁶ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

⁷ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa. Ao mesmo tempo, nos casos de indeferimento, é encaminhado um ofício com o resultado da análise do produto ao endereço eletrônico da empresa solicitante.

⁸ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

⁹ O procedimento de análise do processo ou petição pelo setor técnico é regulamentado pela RDC nº 204/2005.

Fluxograma 2 - Processo de análise de recurso frente ao indeferimento de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente, precisa ser protocolado na Anvisa conforme a RDC nº 25/2011.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa.

⁴ Recebimento do recurso, sua análise tem prioridade com relação às outras petições na COFID.

⁵ Coordenação de Instrução e Análise de Recursos (COREC).

⁶ Diretoria Colegiada da Anvisa (DICOL).

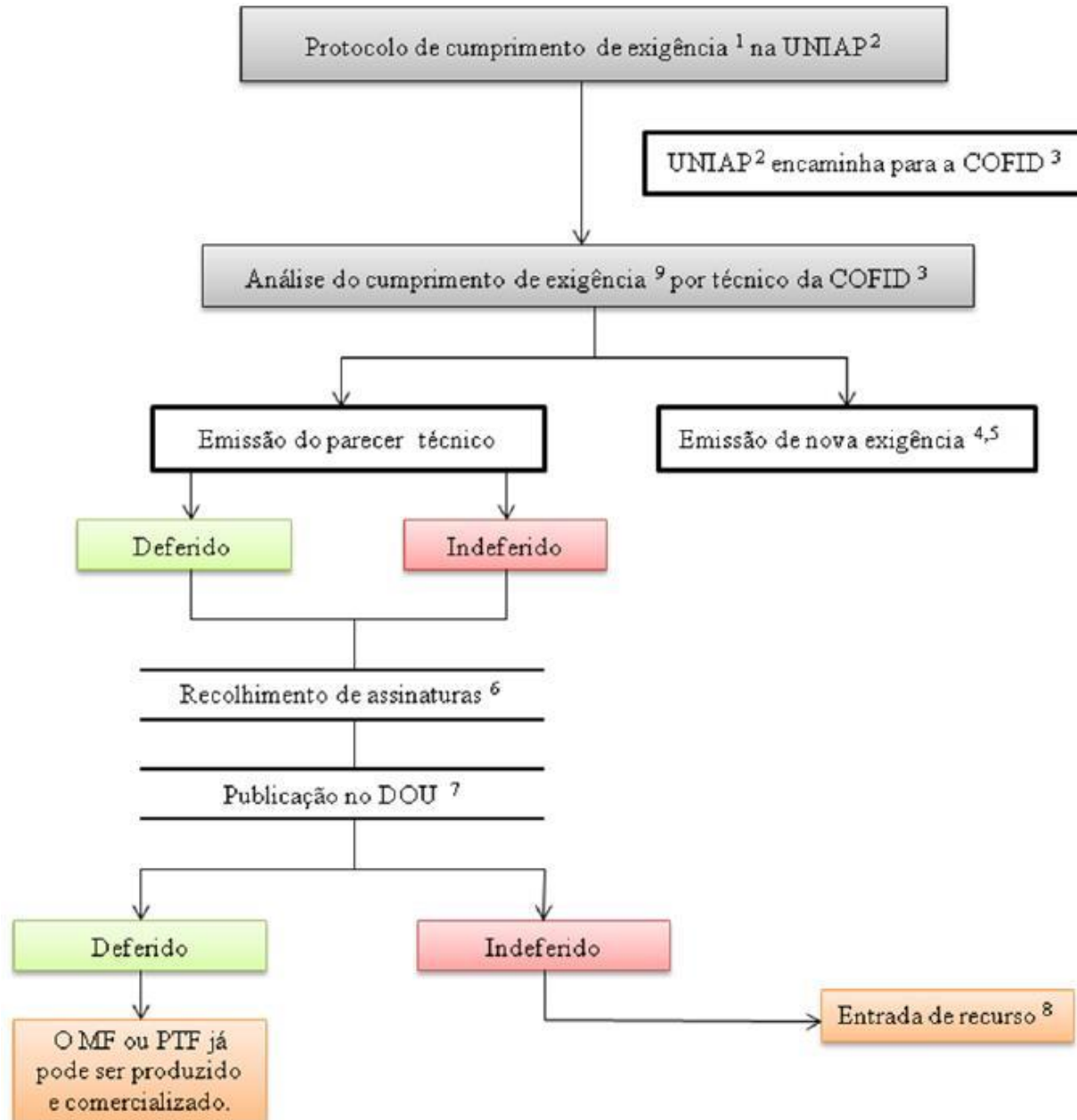
⁷ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor responsável.

⁸ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa .

⁹ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

¹⁰ O procedimento de análise da petição pelo setor técnico é regulamentado pela RDC nº 204/2005.

Fluxograma 3 - Processo de análise de cumprimento de exigência de uma petição de registro de MF e PTF na Anvisa.



¹ Via correios ou pessoalmente, precisa ser protocolado na Anvisa conforme a **RDC nº 25/2011**.

² Unidade de Atendimento ao Público da Anvisa (UNIAP), localizada no Setor de Indústria e Abastecimento (SIA) - Trecho 5, Área Especial 57, Brasília/DF - CEP 71.205-050.

³ Coordenação de Fitoterápicos e Dinamizados (COFID), da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) da Anvisa.

⁴ A empresa recebe eletronicamente a exigência, cabendo a ela o cumprimento de exigência para dar continuidade à análise da petição de registro.

⁵ Quatro assinaturas constam no parecer: técnico e coordenador do setor (COFID), gerente geral (GGMED) e diretor geral

⁶ A publicação no Diário Oficial da União (DOU) é feita pela Anvisa. Ao mesmo tempo, nos casos de indeferimento, é encaminhado um ofício com o resultado do parecer ao endereço eletrônico da empresa solicitante.

⁷ A empresa tem 10 dias a partir da publicação do indeferimento no DOU para entrar com recurso contra a decisão da Anvisa.

⁸ O procedimento de análise da petição pelo setor técnico é regulamentado pela **RDC nº 204/2005**.

Da notificação de PTF

Dos relatórios exigidos pela **RDC nº 26/2014**, aplicam-se à notificação de PTF o relatório do estudo de estabilidade e o relatório de controle de qualidade.

Vale ressaltar que para que uma formulação de fitoterápico seja notificada, o IFAV precisa estar descrito no FFFB (Brasil, 2011e) e deve haver, no mínimo, monografia da droga vegetal descrita na Farmacopeia Brasileira ou em farmacopeia reconhecida pela Anvisa. Enquanto não houver monografia de controle de qualidade da formulação, ou, minimamente, da droga vegetal utilizada na formulação, ela não poderá ser notificada.



A notificação deve ser feita no sítio eletrônico da Anvisa, devendo ser renovada a cada cinco anos.

O sistema de notificação simplificada foi desenvolvido na Anvisa para medicamentos de baixo risco, os denominados anteriormente "isentos de registro", conforme determinado pela RDC nº 199/2006 (Brasil, 2006). O sistema é constituído de uma plataforma eletrônica que permite a notificação com liberação imediata da comercialização do produto, desde que a empresa siga as Boas Práticas de Fabricação e Controle.

A plataforma eletrônica foi redesenhada para a notificação de PTF, incluindo aplicativo específico que trata do assunto. O regramento eletrônico essencial, já em funcionamento para a notificação de medicamentos de baixo risco, foi mantido. Para proceder à notificação, primeiramente, é necessário que a empresa encontre-se habilitada para que subsequentemente consiga notificar seus produtos. A empresa deve acessar o sistema de notificação simplificada para solicitar a habilitação, tendo como pré-requisito a certificação em BPFC.

Após a aprovação da habilitação, etapa na qual a Anvisa avalia se a empresa está apta a produzir PTF, a empresa pode notificar individualmente cada um dos produtos de seu interesse. Concluída a notificação eletrônica, a empresa pode obter no sítio eletrônico da Anvisa o certificado de regularidade do produto, que tem validade de cinco anos.

2 CONTROLE DE QUALIDADE EM MF E PTF

A qualidade de um fitoterápico deve ser assegurada com o controle de todas as etapas de sua produção, isto é, desde as Boas Práticas Agrícolas (BPA), as Boas Práticas de Fabricação e Controle (BPFC) de insumos até a fabricação do fitoterápico. As BPA no Brasil são controladas pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), não sendo de responsabilidade da Anvisa. O controle por parte da Anvisa começa com as BPF dos IFAV. Uma exigência primordial para assegurar a qualidade do fitoterápico é o cumprimento, pelas empresas fabricantes, das BPF dos IFAV, cujos requisitos estão especificados nas RDC nº 249/2005 e nº 14/2013 (Brasil, 2005b; 2013b) (Quadro 5). Empresas que produzam insumos de origem vegetal para comercialização e fabricantes de medicamentos que produzam seu próprio IFAV devem possuir a Autorização de Funcionamento (AFE) emitida pela Anvisa para fabricante de insumos e devem seguir os requisitos de BPF das duas normas acima dispostas. Uma empresa fabricante de MF que produzir os próprios IFAV precisa submeter a petição de AFE para insumos, com as devidas atividades pretendidas, como por exemplo, fabricar, embalar e produzir, sendo necessário executar tais atividades à luz das duas normas supracitadas.

A Anvisa não exige ainda o registro do IFAV conforme disposto na RDC nº 57/2009 (Brasil, 2009a), como também não exige a apresentação do estudo de estabilidade do IFAV no momento do registro do fitoterápico, conforme RDC no 45/2012, porém, esse último dado deve estar disponível no momento de uma inspeção em BPFC.

É necessário o cumprimento das BPFC pelas empresas fabricantes na produção do fitoterápicos. Os requisitos de BPFC estão especificados na RDC nº 17/2010 (Brasil, 2010b), cujo Título VIII é dedicado ao tema BPFC de MF. Assim, as empresas que produzem fitoterápicos devem seguir os dispostos no Título VIII, além dos requisitos gerais previstos na RDC nº 17/2010; no caso das empresas produtoras de PTF, deve-se seguir o estabelecido na RDC nº 13/2013 (Brasil, 2013a), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de PTF. Empresas que estejam certificadas com BPFC de medicamentos podem fabricar também PTF embora uma empresa certificada em BPFC

de PTF não possa produzir MF (Quadros 5 e 6).

Serão certificadas pela RDC nº 13/2013 somente as empresas que fabricarem apenas PTF, sejam eles registrados ou notificados. Qualquer empresa que tenha pelo menos um registro como MF precisa ser certificada conforme o determinado na RDC no 17/2010.



A terceirização do controle de qualidade é uma opção ao detentor do registro e notificação e deve ser feita com empresas que possuem CBPFC ou laboratórios habilitados pela Anvisa na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS), conforme disposto na RDC nº 12/2012.

A lista dos laboratórios habilitados na REBLAS por Unidade da Federação está disponível na página eletrônica da Anvisa, <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Laboratorios/Assuntos+de+Interesse/Rede+Brasileira+de+Laboratorios+Analiticos+em+Saude+REBLAS>>. Quando uma empresa contrata serviços de terceiros para as etapas de produção, de análise de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos, deve seguir as regras dispostas na RDC nº 25/2007, ou suas atualizações. Empresas que produzam PTF podem terceirizar com empresas que possuam CBPFC de MF ou de PTF, enquanto as empresas que produzam MF só podem terceirizar com empresas certificadas em BPFC de medicamentos.

O art. 11 da **RDC nº 26/2014** lista os dados que devem constar no relatório de controle de qualidade, que são comuns tanto para MF como PTF. Dentre as informações necessárias, está o laudo de análise de todos os IFAV utilizados e do produto acabado, contendo o método utilizado, especificação e resultados obtidos, obrigatório tanto para o registro quanto para a notificação. Os quadros 5 e 6 resumem o disposto nos arts. 13, 14 e 15 da **RDC nº 26/2014**, descrevendo as situações que podem ocorrer na produção do fitoterápico e os respectivos laudos de droga e/ou derivado vegetal que precisam ser apresentados à Anvisa.

Quadro 5 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise da droga vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante do fitoterápico, autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.

Atividade do fabricante*	Requisitos de controle de qualidade da droga vegetal para registro e notificação do fitoterápico				Autorizações e licenças necessárias para o fabricante*
	O que deve constar no Laudo do fornecedor		O que deve constar no Laudo do fabricante*		
Produz a droga vegetal para uso na produção do fitoterápico, seja ela o produto acabado ou utilizada para obter o derivado	Não precisa apresentar laudo do fornecedor, pois o fabricante* é o próprio fornecedor.		O fabricante* é o fornecedor, assim sendo, deve apresentar laudo próprio da droga vegetal contendo todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014, além da DCB e parte da planta utilizada		AFE de fornecedora de insumos (RDC 249/05 e RDC 14/13); AFE e BPF de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
Compra a droga vegetal para uso na produção do fitoterápico	Itens obrigatórios que devem constar no laudo do fornecedor	Itens facultativos que podem constar no laudo do fornecedor	Se a droga for utilizada como produto acabado	Se a droga for utilizada para obtenção do derivado	AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
	Informações constantes do art. 8º, inciso I e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII da RDC 26/2014	Testes de pureza e integridade descritos no art. 13, inciso V da RDC 26/2014.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014. Mesmo que o laudo do fornecedor informe alguns itens de pureza e integridade, a empresa precisa repeti-los, além da DCB e da parte da planta	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 13 da RDC 26/2014. Se o laudo do fornecedor informar alguns itens de pureza e integridade, a empresa não precisa repeti-los, uma vez que constarão do certificado do derivado vegetal	
Compra o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Deve apresentar laudo da droga vegetal obtido do fornecedor, contendo as informações constantes do art. 8º, inciso I e art. 13, incisos IV, VI, VII e VIII da RDC 26/2014.		Não precisa apresentar laudo da droga vegetal, pois o fabricante* comprou o derivado do fornecedor		AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.

* fabricante do fitoterápico; AFE - Autorização de Funcionamento de Empresa; BPFC - Boas Práticas de Fabricação e Controle; MF - Medicamento Fitoterápico; PTF - Produto Tradicional Fitoterápico; DCB - Denominação Comum Brasileira; RDC - Resolução da Diretoria Colegiada.

Quadro 6 - Requisitos a serem apresentados no laudo de análise do derivado vegetal, quer seja no laudo do fornecedor ou no laudo do fabricante de fitoterápico, autorizações e licenças necessárias para o fabricante do fitoterápico.

Atividade do solicitante fabricante*	Requisitos de controle de qualidade do derivado vegetal para registro e notificação do fitoterápico		Autorizações e licenças necessárias para o fabricante*
	O que deve constar no Laudo do fornecedor	O que deve constar no Laudo do fabricante*	
Produz o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Não precisa apresentar laudo, pois o fabricante* é o próprio fornecedor	O fabricante* deve apresentar, além do laudo de análise da droga vegetal, laudo do derivado contendo todos os itens solicitados no art. 15 da RDC 26/2014	AFE de fornecedora de insumos (RDC 249/05 e RDC 14/13); AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.
Compra o derivado vegetal para uso na produção do fitoterápico	Deve apresentar laudo do fornecedor contendo obrigatoriamente as informações do art. 8º, inciso I e art. 15, incisos I, II e IV da RDC 26/2014.	O fabricante* deve apresentar todos os itens solicitados no art. 15 da RDC 26/2014, exceto os itens em comum com o laudo do fornecedor.	AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10), quando for fabricar MF; AFE e BPFC de medicamentos (RDC 17/10) ou BPFC de PTF (RDC 13/13), quando for fabricar PTF.

* fabricante do fitoterápico; AFE - Autorização de Funcionamento de Empresa; BPFC - Boas Práticas de Fabricação e Controle; MF - Medicamento Fitoterápico; PTF - Produto Tradicional Fitoterápico.

Quando a empresa não é produtora do próprio IFAV, adquirindo-o de fornecedora ou distribuidora de insumos autorizada, e perceber qualquer desvio de qualidade, deve notificar à Anvisa, conforme **RDC nº 186/2004** que "Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias".

Quando o fitoterápico possuir na sua formulação excipientes derivados de ruminantes, deve-se avaliar previamente essas substâncias quanto ao controle da Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), conforme o disposto na **RDC nº 305/2002**, que determina que "Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semielaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes" (Brasil, 2002b) e **RDC nº 68/2003** que estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na **RDC nº 305/2002** (Brasil, 2003a).

Figura 4 - Lista não exaustiva de substâncias derivadas de ruminantes que podem ser utilizadas na produção de medicamentos e que precisam de avaliação quanto à EET.

Insumo/Substância	
Ácido cólico	Fator V de albumina bovina
Ácido deoxicólico	Fetúina
Ácido esteárico	Fibras de colágenos
Ácido oléico	Gelatina
Ágar	Glicerol
Albumina bovina	Griseofulvina
Apo-transferina bovina	Hemoglobina
Aprotinina	Holo-transferina bovina saturada em ferro
Base ágar de sangue	Infusão de ágar preparado com coração
Catalase	Insulina
Cefixima	Liofilizado sólido bruto de deoxiribonuclease I
Colágeno	Lipoproteína
Deoxiribonuclease I	Peptona
Digerido pancreático	Peptona E2-caseína
Espanja (absorvente) de colágeno	Polisorbato
Estearato de cálcio	Primágeno
Estearato de magnésio	Primatona
Estearina	Quimotripsina
Extrato bacteriológico de carne	Ribonuclease A
Extrato de carne	Sangue
Extrato de carne bovina	Soro
Sulfato de condroitina	Trombina
Surfactante pulmonar	(6,7)-3- hidroximetil-7-(z-2-metoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido
Tetracionato, caldo básico	N-Tallow-1,3-propilendiamina
Tripsina	

Fonte: Acesso em: 15 out. 2012.

Os métodos utilizados no controle de qualidade devem estar presentes em farmacopeias reconhecidas ou serem validados. No caso de utilização de farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, deve-se realizar os testes constantes nela como obrigatórios, assim como anexar a cópia do documento original acompanhada da respectiva tradução. Qualquer teste não realizado precisa ser justificado tecnicamente. Caso haja metodologia ou monografia para o IFAV específico em farmacopeia reconhecida pela Anvisa e a empresa prefira utilizar outro método validado por ela, esse método precisa ser tecnicamente equivalente ou superior ao presente em farmacopeia reconhecida.

Atualmente 10 farmacopeias estrangeiras são reconhecidas pela Anvisa: Farmacopeias Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional (OMS), Japonesa, Mexicana e Portuguesa, segundo a **RDC nº 37/2009** (Brasil, 2009b). Quando o método constar em farmacopeia reconhecida, deve-se verificar a adequabilidade do mesmo ao laboratório, conforme RDC nº 17/2010 e RDC nº 13/2013.

Quando não forem utilizadas farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, será exigida a descrição detalhada de todos os métodos utilizados no controle de qualidade, e os métodos analíticos devem estar validados de acordo com o Guia de validação de métodos analíticos e bioanalíticos, publicado pela Anvisa como RE nº 899/2003.

Caso o método seja farmacopeico e não tenha sido validado pela empresa fabricante ou importadora, devem ser encaminhados os dados da verificação do método, isto é, a demonstração de que o método é adequado às condições reais de utilização. Quando a monografia apenas contempla método analítico de identificação e quantificação de marcadores para a droga vegetal, esse método pode ser adequado para o derivado vegetal e o produto acabado, mas deve ser apresentada uma validação integral do método, conforme a RE nº 899/2003 (Brasil, 2003b). 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 validação. Caso haja alteração em qualquer um desses parâmetros, deve-se fazer uma validação parcial. Também deve ser apresentada a descrição detalhada do preparo de todas as soluções e dos métodos utilizados.

Orientações adicionais sobre o controle de qualidade de fitoterápicos podem ser obtidas nos Guias de controle de qualidade da OMS publicados em 2007 e 2011, , , respectivamente.

2.1 DETALHES DA COLETA/COLHEITA E CONDIÇÕES DE CULTIVO

A forma de obtenção da espécie vegetal, ou seja, se foi obtida por técnicas de cultivo (colheita) ou por técnicas extrativistas (coleta), assim como todas as condições do ambiente circundante a ela, pode influenciar a composição do fitocomplexo qualitativamente e quantitativamente (Gobbo-Neto e Lopes, 2007). Como consequência, a forma de obtenção pode interferir na eficácia terapêutica da droga vegetal, dos derivados vegetais e produtos acabados, ou até mesmo, no aparecimento de uma ação tóxica ao consumidor.

É importante que os solicitantes de registro apresentem o maior número de informações possíveis referentes aos detalhes da coleta/colheita no laudo de análise da droga vegetal, como por exemplo: data da coleta (XX/XX/XXXX); período do dia coletado (manhã, tarde ou noite), quando não for possível, fornecer a hora da coleta; local de coleta (Cidade-Estado e coordenadas de GPS); condições do tempo no momento da coleta (nublado, ensolarado, garoa); fase de desenvolvimento da planta (vegetativo, floração, frutificação, maturação); se cultivada ou espontânea, dentre outras informações. O anexo A traz um quadro para inclusão dessas informações, destacando em negrito quais devem ser fornecidas obrigatoriamente no momento do registro ou notificação do fitoterápico.

Termos abrangentes para descrever o local da coleta devem ser evitados, como por exemplo, "Nordeste", "Centro-Oeste". O mesmo se aplica a termos subjetivos para descrever as condições da coleta, como por exemplo, "bom", "ruim". Quando a planta for obtida por técnicas de cultivo, se possível, deve-se informar o substrato utilizado, tipo de adubação, modo de irrigação, luminosidade (se cultivada a pleno sol ou em sombreamento; neste último, informar a porcentagem de filtragem da tela de sombreamento), procedimento de coleta (se manual ou mecanizada), uso de agrotóxicos e afins e possibilidade de contaminação radioativa. É recomendável que os fornecedores de plantas medicinais adquiram um sistema de posicionamento global (GPS) para georreferenciar o lugar exato de origem da planta, visto que a longitude, altitude e latitude também podem influenciar a produção do fitocomplexo.

Na produção de espécies vegetais para utilização em fitoterápicos, devem ser seguidas as BPA, que orientam sobre o correto cultivo, coleta/colheita, beneficiamento, secagem e armazenamento da planta medicinal. Essas orientações estão disponíveis em diversos documentos, como os apresentados no quadro 7.

Quadro 7 - Documentos que abordam as Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais

Documento	Organizador	Acesso
Cartilha de BPA de plantas medicinais, aromáticas e condimentares	MAPA	http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_plantas_medicinais.pdf
<i>Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales</i>	OMS	http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5527s/s5527s.pdf
<i>American Herbal Products Association - American Herbal Pharmacopoeia Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials</i>	Comitê de matéria-prima vegetal e Farmacopeia Americana	http://www.ahpa.org/portals/0/pdfs/06_1208_AHPA-AHP_GACP.pdf
<i>Guideline on good agricultural and collection practice for Starting materials of herbal origin</i>	EMA	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003362.pdf

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA; Organização Mundial de Saúde - OMS; European Medicines Agency - EMA.

Plantas medicinais devem ser cultivadas preferencialmente utilizando as seguintes práticas: cultivo mínimo, adubação verde, uso de compostagem e consorciamento de espécies (Maia et al., 2010).

Na tentativa de padronizar o maior número de dados a respeito do cultivo, coleta/colheita da planta medicinal, o anexo A traz um modelo de ficha de informações agronômicas. Esse modelo traz itens que são de preenchimento obrigatório em negrito (Itens 1, 2, 3, 4, 5, 9, 13, 22 e 24) e outros que, mesmo importantes, permanecerão como opcionais, de modo que haja tempo de o mercado adequar-se e começar a solicitar tais informações a seus fornecedores. Esses dados agronômicos contribuirão para as ações de farmacovigilância e são importantes para a avaliação dos dados da espécie que se pretende registrar em comparação com as informações publicadas na documentação técnico-científica.

2.2 ESTABILIZAÇÃO, SECAGEM E CONSERVAÇÃO

Com relação ao beneficiamento da planta medicinal, é necessário descrever minuciosamente todas as etapas às quais foi submetida a planta, incluindo estabilização, quando tiver sido aplicada, secagem e conservação.

A estabilização visa à inativação de enzimas e pode ser realizada de diversas formas: por aquecimento, emprego de solventes ou irradiação. Para alguns IFAV, é essencial que a etapa de estabilização seja realizada, pois a inativação não ocorreria de forma adequada submetendo-se a planta apenas à etapa de secagem. As drogas cardiotônicas, por exemplo, possuem enzimas que desdobram a cadeia glicosídica e reduzem a atividade farmacológica, tornando-se, neste caso, essencial a etapa de estabilização (Oliveira; Akisue; Akisue, 2005).

Na etapa seguinte, é importante descrever o modo de secagem: se foi um processo natural (à sombra, ao sol ou mista - sol e sombra) ou artificial (p. ex. circulação de ar, aquecimento, aquecimento com circulação de ar, vácuo, esfriamento), a temperatura, o tempo de secagem e o volume que foi seco. A última etapa, a conservação, engloba a estocagem, embalagem e a manutenção das drogas após a embalagem, sendo necessário informar condições de luminosidade, umidade e temperatura.

É essencial que seja informado o grau de cominuição, ou seja, o estado da divisão da droga adquirida e/ou armazenada (inteira, rasurada, pulverizada ou triturada), quando for utilizada diretamente no produto acabado, seja como chá medicinal ou como uma forma farmacêutica. Essa informação é de grande valia, pois a influência dos fatores externos pode variar conforme o grau de cominuição da droga vegetal (Oliveira; Akisue; Akisue, 2005; Brasil, 2006c).

2.3 TESTES DE IDENTIFICAÇÃO



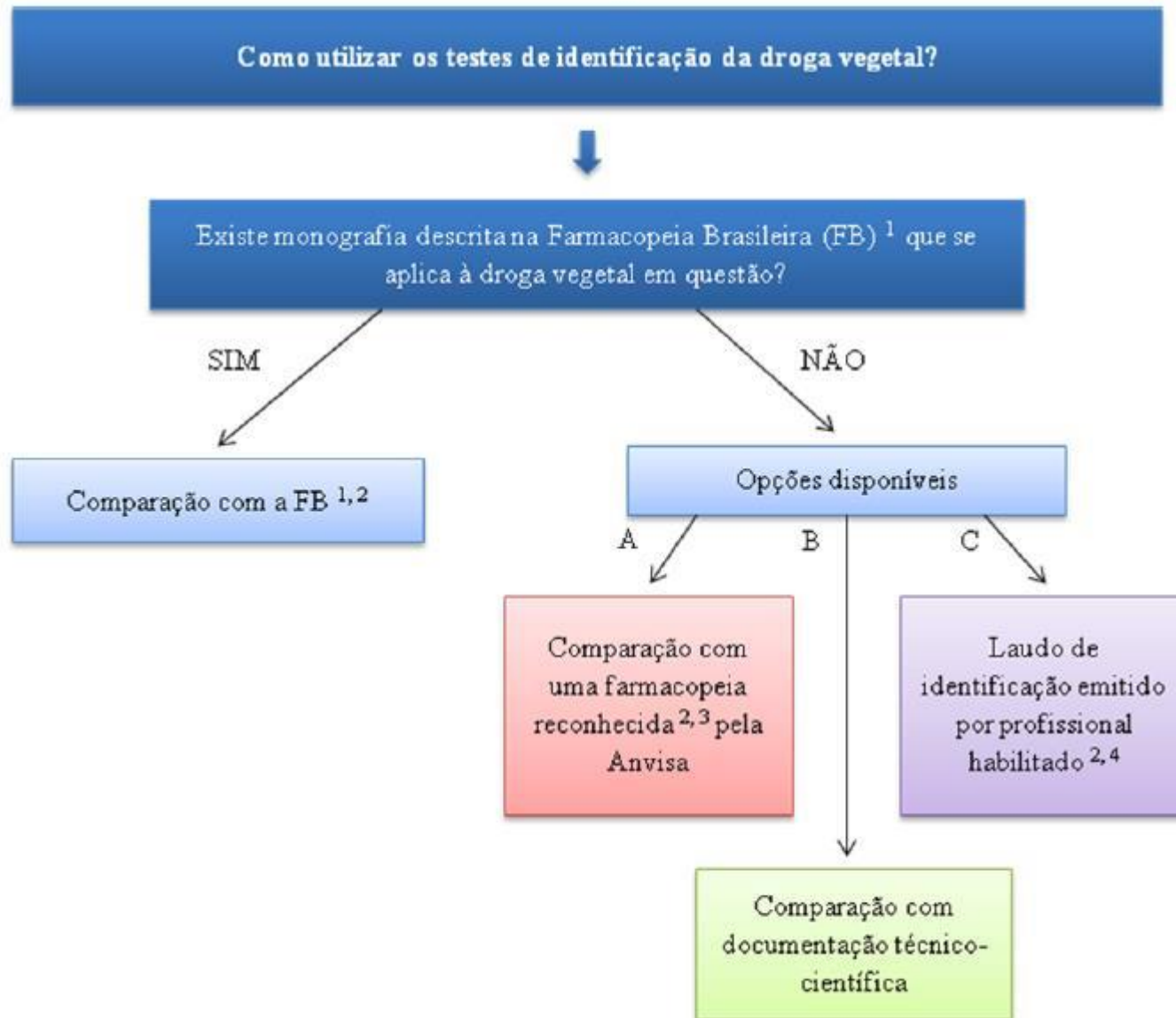
Os testes de identificação devem estabelecer a autenticidade da droga vegetal e/ou derivado vegetal e devem ser discriminatórios para os adulterantes/substituintes que são susceptíveis de ocorrer.

As técnicas de amostragem utilizadas nos testes de controle de qualidade devem ser bem aplicáveis para representar eficazmente a amostra.

2.3.1 Identificação botânica

A identificação botânica inclui as análises macroscópica e microscópica da droga vegetal. A comparação das características da amostra com a descrição de lâminas preparadas no próprio laboratório com material autêntico, ou apresentada em monografias farmacopeicas, ou em imagens de banco de dados, ou na literatura especializada que apresente ilustrações das estruturas anatômicas características, é uma ferramenta útil no controle farmacobotânico (Silveira et al., 2010) (Fluxograma 4). Os métodos de preparação do material para análise microscópica e para a realização das reações histoquímicas que permitem a caracterização de certos grupos de constituintes químicos estão descritos na Farmacopeia Brasileira 5^o Ed. (Brasil, 2010c) e em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa (Brasil, 2009b).

Fluxograma 4 - Identificação botânica da droga vegetal.



¹ A Farmacopeia Brasileira quinta edição é a vigente atualmente, aprovada pela RDC nº 49/2010. Disponível em: Acesso em: 25 set. 2012.

² Conformidade de todos os testes de identificação (caracterização, análise macroscópica e microscópica) descritos na fonte utilizada de comparação.

³ Farmacopeias reconhecidas pela Anvisa são aquelas descritas na **RDC nº 37/2009**.

⁴ Profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade.

A, B e C - ordem preferencial quando não se tem monografia em farmacopeia reconhecida.

2.3.2 Identificação química

O perfil cromatográfico, segundo a **RDC nº 26/2014**, é utilizado para auxiliar a identificação química do material vegetal, sendo critério de exigência para droga vegetal, derivado vegetal e produto acabado no momento do registro, notificação ou renovação do registro, além de ser solicitado em algumas petições pós-registro.

2.3.2.1 Perfil cromatográfico

O perfil cromatográfico ou fingerprint é o padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies. O perfil cromatográfico auxiliará na avaliação da consistência da qualidade e da identidade lote a lote.

Nos casos em que forem utilizadas técnicas cromatográficas que não detectem todo o perfil de constituintes característicos da espécie, será exigido, em complementação, outros métodos de análise, como o perfil por Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

Para o registro e a notificação de um fitoterápico, é necessário que o fabricante submeta à Anvisa o perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade da matéria-prima vegetal e do produto acabado. As orientações constantes nos itens de desenvolvimento e interpretação do perfil cromatográfico foram elaboradas a partir dos Guias orientativos do órgão regulador da Austrália (TGA, 2011a; 2011b). Para maiores informações, o capítulo 5.2.17 CROMATOGRAFIA dos métodos gerais aplicados a medicamentos do volume I da FB 5 deve ser consultado (Brasil, 2010c). Os itens de desenvolvimento e interpretação descritos aqui não são exigências do registro e sim orientações para auxiliar os fabricantes de fitoterápicos.

A) Desenvolvimento do perfil cromatográfico

As empresas devem primeiramente realizar um rigoroso levantamento na documentação técnico-científica para verificar se as condições dos perfis cromatográficos para o IFAV e produto acabado já se encontram descritas. Em seguida, o solicitante deve avaliar a técnica mais adequada, considerando a natureza dos constituintes mais significativos do fitocomplexo. Por exemplo, os óleos voláteis de uma planta seriam determinados por Cromatografia Gasosa (CG) e não por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), ao passo que a CCD pode ser mais apropriada para a determinação de açúcares do que a CLAE.

Quando o solicitante de registro fizer utilização de CCD para a obtenção do perfil cromatográfico, deve ser enviado o cromatograma obtido com a coloração original e a(s) especificações das manchas obtidas em relação aos padrões de referência. O solicitante deve especificar o número do lote da amostra e realizar uma corrida paralela, na mesma placa, para os padrões de referência especificados na monografia utilizada, afim de permitir comparações na análise qualitativa. A mancha do padrão e do analito na amostra devem ter a mesma coloração e o mesmo fator de retenção (Rf). A especificação do resultado do ensaio deve incluir a descrição da posição e cor de todas as manchas características, mesmo que a identidade de algumas seja desconhecida. No desenvolvimento do cromatograma, os fabricantes podem necessitar testar diferentes técnicas cromatográficas utilizando diferentes solventes (incluindo solventes diferentes na extração) ou condições de eluição, diferentes fases estacionárias e detecção de diferentes técnicas ou derivatizações. As técnicas e as condições utilizadas para desenvolver um perfil cromatográfico devem ser otimizadas para produzir a máxima quantidade de informação. Além disso, os fabricantes podem combinar técnicas para obter perfis cromatográficos mais detalhados. Em geral, as técnicas e procedimentos devem ser:

- objetivos e reproduzíveis;
- adaptados às características dos componentes que são alvos das determinações;
- seletivos o suficiente para separar os componentes que, tanto quanto se sabe, são característicos da espécie vegetal;
- suficientemente gerais para o perfil máximo de componentes possíveis;
- robustos o suficiente para assegurar que os componentes lábeis ou instáveis sejam identificados, em especial quando a estabilidade de uma substância é preocupante;
- otimizados para produzir perfis cromatográficos de alta qualidade.

B) Interpretação do perfil cromatográfico

A interpretação do perfil cromatográfico durante o seu desenvolvimento envolve:

- desenvolvimento das especificações do perfil cromatográfico a partir de cromatogramas de material com qualidade aceitável;
- comparação e contraste do tamanho, forma e distribuição dos picos relevantes ou manchas na amostra e em cromatogramas padrão ou de referência;
- avaliação das diferenças e semelhanças em relação às especificações do perfil cromatográfico para determinação da conformidade com as especificações.

Antes de qualquer amostra ser avaliada com o material padrão, as especificações devem ser determinadas. Essa abordagem envolve determinar os alvos ou indicativos de picos/manchas (peaks/spots) e então deve-se desenvolver tolerâncias/limites que possam ser utilizados para avaliar as

amostras. Esse processo pode exigir que a análise seja realizada em vários comprimentos de onda a fim de garantir que todos os componentes, ou grupos de componentes relevantes que possam determinar a equivalência da preparação, tenham sido identificados.

Para desenvolver esses limites/tolerâncias, pode ser necessário analisar perfis cromatográficos de:

- material de baixa qualidade ou degradado contendo o fitocomplexo, uma vez que esse perfil proporcionará uma indicação das alterações de picos ou manchas associadas com uma substância de baixa qualidade;
- um fitocomplexo enriquecido com adulterantes ou substitutos conhecidos, uma vez que esse perfil proporcionará uma indicação da especificidade do método.

Muitas vezes os adulterantes em fitoterápicos não são conhecidos, assim, esses dados não precisam ser apresentados no momento do registro do produto, devendo a análise ser realizada quando do fechamento das especificações do perfil cromatográfico.

O tamanho, forma e distribuição das respostas podem ser utilizados para determinar as especificações de um perfil cromatográfico. Os fabricantes de fitoterápicos podem também considerar as relações/proporções (ratios) de certas respostas e não apenas as respostas individuais para os constituintes, visto que, algumas vezes, as relações podem representar melhor os indicadores de qualidade, pois permitem que os controles sejam determinados para mais de um componente.

A extensão permitida de variação no perfil cromatográfico deverá ser determinada caso a caso. Isso acontece porque pequenas variações podem ser importantes, especialmente se a variação estiver associada com a presença de uma ou mais substâncias tóxicas. Há, porém, casos em que uma variação maior pode não ser significativa.

Os fabricantes podem adotar limites mais amplos nas especificações desde que isso seja tecnicamente justificado. Variações amplas nas especificações dos perfis cromatográficos devem ser evitadas, uma vez que podem funcionar como meio de legitimação de material com qualidade inferior. Porém, as especificações devem ser suficientemente amplas para permitir variações que são inerentes aos constituintes da planta. Uma vez desenvolvidas as especificações do perfil cromatográfico, estas podem ser utilizadas para avaliar as amostras de rotina. O analista deve observar quaisquer similaridades e diferenças entre os cromatogramas obtidos a partir da amostra e da amostra de referência, principalmente para os componentes identificados nas especificações. As similaridades são tão importantes quanto as diferenças e, por isso, devem ser documentadas, especialmente quando o fabricante está ciente de que um sinal é associado a um constituinte de importância terapêutica ou toxicológica.

2.3.2.2 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica é constituída por testes de triagem, qualitativos ou semiquantitativos, que utilizam reagentes de detecção específicos para evidenciar a presença de grupos funcionais característicos na matéria-prima

vegetal. Esses testes auxiliam na identificação dos componentes característicos da espécie vegetal e escolha do método apropriado para desenvolvimento do perfil cromatográfico, não precisando ser enviados no momento de solicitação do registro ou notificação. Classicamente, os resultados dos testes de triagem são interpretados mediante desenvolvimento de coloração e/ou precipitado característico, formação de espuma e desenvolvimento de fluorescência (Falkenberg et al., 2010; Oliveira et al., 2010). Esses testes são métodos simples, de rápida execução e baixo custo. As reações envolvidas podem ser específicas, ocorrendo somente com algumas estruturas típicas de uma única classe de substâncias, ou inespecíficas, ocorrendo com os grupos funcionais ou estruturas comuns a várias substâncias (Matos, 1997). Alguns desses testes podem ser visualizados no quadro 8.

Quadro 8 - Exemplos de reações químicas de caracterização dos constituintes vegetais

Constituintes analisados	Reações químicas inespecíficas	Reações químicas específicas
Alcaloides	Reação de Mayer Reação de Dragendorff Reação com ácido fosfomolibdico Reação com ácido pícrico	Reação Wasicky (tropânicos) Reação Vitali (tropânicos) Reação de Otto (indólicos) Reação da murexida (metil-xantinas)
Heterosídeos cardiotônicos	Reação de Salkowsky Reação Liebermann-Burchard	Reação de Kedde (grupo cardenolídeo) Reação de Keller-Kiliani (desoxioses)
Flavonoides	Reação de Shinoda Reação de Pew	Reação de Wilson-Taubock (flavonois) Redução com boro-hidreto de sódio (flavanonas)
Antraquinonas	Reação de Borntrager Reação de Shouteten	
Taninos	Reação com FeCl ₃ Reação com vanilina clorídrica	Precipitação com gelatina Precipitação com acetato de chumbo Precipitação com sais de alcaloides
Esteroides	Reação Liebermann-Burchard	

Fonte: Farias, 2010.

2.4 TESTES DE PUREZA E INTEGRIDADE

A introdução indesejável de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha no IFAV ou no produto acabado, pode ocorrer durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte. Os métodos de determinação desses elementos, assim como os limites para cada um deles, são frequentemente estabelecidos nas farmacopeias de forma genérica para todos os IFAV, no entanto, se houver especificações em normas ou monografias específicas, essas deverão ser utilizadas. Deve-se evitar utilizar na elaboração de fitoterápicos IFAV geneticamente modificados, pois não se conhecem ainda os impactos de sua utilização em fitoterápicos e quais podem ser os seus efeitos a longo prazo. Além disso, se forem utilizados IFAV geneticamente modificados, eles podem não ser mais considerados para comprovação do longo tempo de uso, pois, em geral, essas informações foram obtidas com o uso de produtos não geneticamente modificados.

2.4.1 Matérias estranhas

As drogas vegetais apresentam, frequentemente, matérias estranhas que podem ser da própria planta, como partes da planta diferentes da padronizada, fragmentos de outras plantas, como gramíneas e ervas daninhas, bem como materiais de outra origem, como insetos, areia ou terra, mesmo quando cultivadas e tratadas adequadamente. De maneira geral, o percentual máximo permitido de matéria estranha, se não mencionado em monografia específica, é 2% (m/m). O procedimento para determinação de matéria estranha encontra-se descrito na FB 5.

2.4.2 Água

O excesso de umidade em drogas vegetais acelera a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos e bactérias. Mesmo para extratos secos, há necessidade da análise do teor de umidade nesses derivados vegetais, pois são muito higroscópicos.

Diversos métodos podem ser empregados para a determinação de água em drogas vegetais e derivados, como métodos gravimétrico, azeotrópico e volumétrico, todos eles descritos na FB 5. O método gravimétrico, conhecido também como perda por dessecação, é tecnicamente o mais simples e rápido, mas não é aplicável a plantas que contêm substâncias voláteis. Nesse caso, outra técnica para determinação de água deve ser empregada. O método azeotrópico (destilação com tolueno) e o método volumétrico (Karl Fischer) requerem equipamentos especiais e envolvem técnicas mais complexas. Deve ser escolhido o método mais apropriado para o IFAV a ser testado e o método deve ser realizado conforme descrito na FB 5. O teor máximo de umidade estabelecido nas diferentes farmacopeias varia entre 8 e 14%, com poucas exceções especificadas nas monografias. Na FB 5, o teor máximo de água aceitável para drogas vegetais varia entre 6 e 15% nas diferentes monografias. Os limites descritos em cada monografia específica devem ser adotados.

2.4.3 Cinzas

A determinação do resíduo pela incineração ou cinzas permite a verificação do conteúdo inorgânico na droga vegetal, seja ela de origem fisiológica (carbonatos, fosfatos, cloretos, óxidos) ou não fisiológica (areia, pedra, gesso, terra). Assim, a droga calcinada à alta temperatura tem toda a sua matéria orgânica transformada em CO₂, restando apenas compostos minerais na forma de cinzas. As cinzas insolúveis em ácido são obtidas pelo tratamento das cinzas totais para verificação da presença de cinzas que não são de origem fisiológica. Os dois métodos estão descritos na FB, sendo que a determinação de cinzas totais sempre está presente nas monografias de plantas, sendo obrigatória a realização desse teste. O teor máximo de cinzas totais aceitáveis para drogas vegetais, segundo a FB 5, situa-se entre 2 e 20%, conforme descrito nas monografias. A determinação de cinzas sulfatadas ou insolúveis em ácido (em ácido clorídrico) apenas deve ser realizada quando determinado em monografia farmacopeica específica da espécie vegetal.

2.4.4 Metais pesados

A contaminação da matéria-prima vegetal com metais pesados pode ser atribuída a muitas causas, incluindo poluição ambiental e traços de pesticidas (OMS, 2007). O conteúdo de metais pesados geralmente é mensurado por espectrofotometria de absorção atômica ou espectrofotometria de emissão atômica. Nos métodos gerais da FB 5, encontra-se descrito o ensaio limite para metais pesados e podem ser

encontrados métodos específicos para drogas vegetais em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, assim como os limites máximos permitidos para cada metal pesado. Nesse caso, o método específico deve ser seguido.

2.4.5 Agrotóxicos e afins

A matéria-prima vegetal pode conter resíduos de agrotóxicos que se acumulam como resultado das práticas agrícolas, tais como a pulverização, o tratamento de solos durante o cultivo e a administração de fumigantes durante o armazenamento (OMS, 2007).

Segundo o Decreto nº 4.074/2002, o termo "agrotóxicos e afins" se refere a produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Brasil, 2002). Já a OMS define como agrotóxico ou pesticida qualquer substância destinada a prevenir, atrair, destruir, repelir ou controlar qualquer praga, incluindo espécies indesejáveis de plantas ou animais durante a produção, armazenamento, transporte, distribuição e processamento. O termo inclui substâncias utilizadas para o uso como regulador de crescimento em plantas, desfolhantes, dessecantes, agentes de desbaste de frutos ou inibidores de germinação e substâncias aplicadas às culturas antes ou após a colheita para proteger o produto de degradação durante o armazenamento e transporte. O termo normalmente exclui fertilizantes e nutrientes de plantas. O resíduo de pesticida nada mais é que qualquer substância resultante da aplicação de um pesticida ou qualquer derivado de um pesticida, tais como produtos de conversão, metabólitos, produtos de reação e impurezas consideradas de significância toxicológica (OMS, 2007).

Segundo a legislação vigente no Brasil, os agrotóxicos são registrados pelo MAPA, que avalia a sua eficácia agronômica, porém atende às diretrizes e exigências do Ministério do Meio Ambiente (MMA) e da Anvisa, que opinam, respectivamente, sobre os efeitos no ambiente e na saúde humana (Friedrich, 2013). As monografias de agrotóxicos elaboradas pela Anvisa, , descrevem o limite máximo de resíduo e a ingestão diária aceitável do agrotóxico, calculados

Assim, como não há agrotóxico registrado para uso em cultivos de plantas medicinais no país, não é permitido utilizar agrotóxicos em plantas medicinais no Brasil.

Dessa forma, os produtores de plantas medicinais no Brasil terão de considerar estratégias alternativas para o controle de pragas nas matérias-primas vegetais utilizadas em fitoterápicos, a exemplo do cultivo consorciado (Maia et al., 2010; Ratnadass et al., 2012).

O Quadro 9 apresenta alguns possíveis resíduos que podem ser encontrados nas matérias-primas vegetais, visto que na maioria dos países estrangeiros existe autorização da utilização dos mesmos no sistema de produção agrícola para fins medicinais e, mesmo não sendo permitida a utilização no Brasil, pode ocorrer contaminação acidental advinda de outras culturas próximas.

Quadro 9 - Classificação dos contaminantes e resíduos de agrotóxicos predominantes em plantas medicinais segundo a OMS.

Classificação geral	Grupo	Subgrupo	Exemplos específicos	Possíveis fontes
Resíduos de agrotóxicos	Pesticidas	Inseticidas	Carbamato, hidrocarbonetos clorados, organofosforados	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento, processamento pós-colheita
		Herbicidas	2,4-D, 2,4,5-T	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento, processamento pós-colheita
		Fungicidas	Ditiocarbamato	Ar, solo, água, durante o cultivo/crescimento
	Fumigantes	Agentes químicos	Fosfina, metil bromida, dióxido sulfúrico	Processamento pós-colheita
	Agentes controladores de doenças	Agentes antivirais	Tiametoxam	Durante cultivo

(Fonte: OMS, 2007, disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14878e/s14878e.pdf>>)

Alguns agrotóxicos, por sua elevada toxicidade ao homem ou ao meio ambiente, estão sendo proibidos em todo o mundo. O uso de óxido de etileno para a descontaminação de plantas medicinais e drogas vegetais é proibido em diversos países. Na Europa, por exemplo, desde 1989, e no Brasil, o uso desse agrotóxico não é autorizado. O uso do brometo de metila, um dos fumigantes mais amplamente utilizados, vem sendo eliminado progressivamente em todo o mundo, principalmente após o Protocolo de

Montreal de 1992, onde foi considerado uma substância responsável pela depleção da camada de ozônio.

Na determinação do teor desses contaminantes geralmente são empregados métodos cromatográficos especialmente CG e CLAE. Na FB 5 não consta método para a determinação de agrotóxicos e seus valores limites, mas podem ser encontrados limites e metodologias específicas para a determinação desses resíduos em plantas nas demais farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Europeia, Britânica e Mexicana, e será inserido, em breve, na Farmacopeia Mercosul. Dessa forma, padroniza-se a adoção dos limites definidos na Farmacopeia Europeia, enquanto não for publicada a Farmacopeia Mercosul, a qual passará a ser adotada após sua publicação.

A RDC nº 26/2014 concedeu um prazo de dois anos a partir de sua publicação, para que as empresas se adequem a essas metodologias. Ao término desse prazo, a determinação de resíduos de agrotóxicos em matérias-primas vegetais deverá constar obrigatoriamente no registro ou na notificação dos fitoterápicos. Para tanto, até lá, serão discutidas as formas e tempos em que será necessária a avaliação de agrotóxicos e afins.

2.4.6 Radioatividade



Uma certa exposição da matéria-prima vegetal à radiação ionizante é inevitável devido à existência de várias fontes, incluindo radionuclídeos, que ocorrem naturalmente no solo e na atmosfera. Contaminação perigosa pode ser aquela consequente de um acidente nuclear, como o desastre de Chernobyl (ocorrido em maio de 1986), em que, após os primeiros meses do acidente, drogas vegetais do leste europeu foram contaminadas. É esse tipo de radiação que deve ser investigado. Exemplos de radionuclídeos incluem produtos de fissão de vida longa e curta duração, actínídeos e produtos de ativação. Em geral, a natureza e a intensidade dos radionuclídeos podem diferir bastante a depender da fonte de radiação, que pode ser um reator, uma usina de reprocessamento, uma usina de fabricação de combustível, uma unidade de produção de isótopos ou outras fontes (OMS, 2007).

Os riscos à saúde causados por fitoterápicos contaminados acidentalmente por radionuclídeos dependem da especificação do radionuclídeo, do nível de contaminação, da dose e a duração da utilização do medicamento contaminado. A quantidade de exposição à radiação depende também de variáveis intrínsecas ao usuário do medicamento, como idade, cinética do metabolismo e do peso do

indivíduo, também conhecido como fator de conversão de dose (OMS, 2007). A determinação de radioatividade ou de radiação deve ser feita quando a matéria-prima vegetal tiver sido originada de local com provável contaminação radioativa, o que inclui a concentração de atividade dos radioisótopos e o tipo da contaminação radioativa. As medições devem ser realizadas por laboratórios competentes de acordo com as recomendações das organizações internacionais, tais como o Codex Alimentarius, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA - sigla em inglês, IAEA), da FAO e da OMS (OMS, 2007). No Brasil, o Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), é o organismo de referência oficial do governo e o guardião do padrão nacional para medidas de radiações. Foi designado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) como Laboratório Nacional de Metrologia das Radiações Ionizantes (LNMRI). Será concedido um prazo de dois anos a partir da publicação da **RDC no 26/2014**, para que as empresas se adequem a essas metodologias. Ao término do prazo, a determinação de radioatividade em IFAV deverá ser apresentada sempre que o material for proveniente de local atingido com contaminação radioativa ou suas proximidades.

2.4.7 Contaminantes microbiológicos

As plantas podem conter um grande número de fungos e bactérias, geralmente provenientes do solo, pertencentes à microflora natural de certas plantas ou que tenham sido introduzidos durante a manipulação.

As técnicas de determinação da carga microbiana estão descritas na FB 5, assim como em outras farmacopeias reconhecidas pela Anvisa. A FB detalha os métodos de filtração por membrana, contagem em placa ou em tubos múltiplos, aplicáveis à contagem de micro-organismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade, que é o caso dos fitoterápicos. O Quadro 10 apresenta os limites estabelecidos na FB 5.

Quadro 10 - Limites microbianos para produtos não estéreis advindos de origem vegetal conforme FB 5.

	Fitoterápico de uso oral	Droga vegetal que será usada na forma de infuso, decocto ou macerado		Derivado vegetal	
		Droga vegetal que será submetida a processo extrativo quente	Droga vegetal que será submetida a processo extrativo frio	Extrato seco	Tintura e extrato fluido
Contagem total de fungos / leveduras	10 ²	10 ⁴	10 ³	10 ³	10 ³
Contagem total de bactérias aeróbias	10 ⁴	10 ⁷	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴
<i>Escherichia coli</i>	Ausente em 1 g ou mL	10 ²	10	Ausente em 10 g ou 10 mL	N/A
<i>Salmonella spp.</i>	Ausente em 10 g ou 10 mL	Ausente em 10 g ou mL	Ausente em 10 g ou mL	Ausente em 10g ou 10 mL	N/A
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente em 1g ou 1 mL	N/A	N/A	N/A	N/A
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 ² bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	10 ⁴ bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	10 ³ bact. Gram (-) bile tolerante em 1 g ou mL	N/A	N/A

spp. – todas ou quaisquer espécies do gênero. Fonte: Farmacopeia Brasileira, quinta edição (FB 5)

Enquanto não são publicados limites para outras vias de administração de produtos obtidos de IFAV, deve-se utilizar os limites estabelecidos pela FB 5 para os outros tipos de medicamentos.

A Anvisa não avalia a carga radioativa proveniente de técnicas empregadas na redução da carga microbiana, como por exemplo, a radiação ionizante, porém, recomenda que essas técnicas não sejam empregadas. Até o momento, praticamente inexistente método de redução de contaminantes microbiológicos que não prejudique os constituintes da planta, a exemplo da pasteurização, autoclavagem, calor seco, irradiação ionizante e a esterilização com óxido de etileno, sendo esta última técnica suspensa em diversos países, incluindo o Brasil, devido à formação de produtos de reação tóxica, como clorohidrina e

etilenoglicol (Wichtl et al., 2004). A recomendação da OMS é que os contaminantes microbiológicos sejam controlados por meio da implementação das boas práticas de cultivo e de fabricação.

2.4.8 Micotoxinas

A presença de micotoxinas no material vegetal pode causar riscos agudos e crônicos para a saúde. As micotoxinas são normalmente compostos oriundos do metabolismo secundário de fungos, sendo os mais comumente relatados os dos gêneros *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, (OMS, 2007), compreendendo quatro principais grupos: aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas e tricotecenos, todos com efeitos tóxicos (Silveira et al., 2010; Santos et al., 2013).

A contaminação por micotoxinas pode ocorrer tanto na fase de cultivo quanto no armazenamento. Essas micotoxinas podem estar presentes no material vegetal mesmo que o micro-organismo que as produziu não seja detectado (Commission SFSTP et al., 2007).

As aflatoxinas têm sido extensivamente estudadas e são classificadas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer como grupo 1 de cancerígenos em humanos. As aflatoxinas são muito tóxicas e carcinogênicas, enquanto as ocratoxinas possuem efeito nefrotóxico e nefrocarcinogênico. Ambas são de ocorrência frequente nos países produtores de matéria-prima vegetal onde o clima possui condições favoráveis de umidade, oxigênio e temperatura (OMS, 2007).

A descrição do método de determinação de aflatoxinas (por cromatografia líquida) é encontrada nas Farmacopeias Europeia (7.0), Americana (USP 35/ NF 30), Britânica (2012) e Mexicana (2012) e, para determinação de ocratoxinas, nas Farmacopeias Europeia (7.0) e Britânica (2012). Em todas as farmacopeias citadas acima, exceto a Mexicana, e ainda no Guia de controle de qualidade de produto acabado do Canadá, existem critérios de aceitação para os limites de aflatoxinas:

- Canadá: aflatoxinas < 20 µg/kg (ppb) da substância; - Comunidade Europeia e Farmacopeia Britânica: limite geral de aflatoxinas B1 < 2 µg/kg e a soma das aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 < 4 µg/kg para drogas vegetais, sendo que limites diferentes podem ser encontrados em monografias específicas de algumas drogas vegetais;
- Farmacopeia Americana: aflatoxina B1 < 5 ppb e a soma das aflatoxinas B1, B2, G1 e G2 < 20 ppb.

No Brasil, como não há um limite definido, padroniza-se que sejam adotados os limites da Farmacopeia Europeia. Hoje, a determinação de aflatoxinas deve ser realizada quando citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por aflatoxinas.

Após dois anos da publicação da **RDC nº 26/2014**, a Anvisa exigirá a determinação de todas as micotoxinas em IFAV quando for citada, em documentação técnico-científica, a necessidade dessa avaliação ou relatos da contaminação da espécie por micotoxinas, a exemplo da monografia para raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) descrita na Farmacopeia Europeia, que possui limite especificado de 20 µg/kg para a ocratoxina A. Muitos métodos analíticos têm sido desenvolvidos para a determinação de micotoxinas, geralmente envolvendo técnicas cromatográficas (Pinto et al., 2010).

2.4.9 Solventes

Solventes residuais são resíduos de solventes orgânicos utilizados na produção e/ou processamento de produtos obtidos de derivado vegetal. Segundo a Conferência Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para registro de produtos farmacêuticos para uso humano (sigla em inglês, ICH) (CPMP/ICH 283/95), os solventes são classificados de acordo com seu risco potencial:

- classe 1 (solventes que devem ser evitados, como o benzeno);
- classe 2 (potencial tóxico limitado, como o metanol ou o hexano); e
- classe 3 (baixo potencial tóxico, como o etanol).

A determinação de resíduos de solventes deve ser feita sempre que forem utilizados solventes no processo de produção do derivado, exceto quando estes forem etanol e/ou água. Os métodos de determinação não se encontram descritos na FB 5, mas podem ser encontrados nos métodos gerais das demais farmacopeias reconhecidas pela Anvisa, como a Americana, a Europeia e a Britânica.

2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO DERIVADO VEGETAL

O derivado vegetal é o produto extraído da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, na forma de extrato (fluido, mole, seco e glicólico), óleo (fixo e essencial), cera, exsudato, tintura, alcoolatura e outros. Para avaliar as características físico-químicas do derivado, os testes descritos no quadro 11 são exigidos no registro e notificação do fitoterápico.

Quadro 11 - Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios físico-químicos exigidos para o controle de qualidade do derivado vegetal.

	Granulometria	Resíduo seco	pH	Índice de acidez	Índice de ésteres	Índice de iodo	Índice de saponificação	Índice de refração	Poder rotatório	Densidade relativa	Densidade aparente	Determinação de água	Determinação de etanol ou teor alcoólico	Determinação de metanol e 2-propanol	Determinação de substâncias extraíveis por etanol	Limpidez de líquidos	Volume médio	Viscosidade	Solubilidade
Extrato líquido		X	X							X			X*	X*	X*	X*		X	
Extrato mole		X										X			X				
Extrato seco	X	X									X	X			X				X
Óleo essencial								X	X	X		X							
Óleo fixo				X	X	X	X			X		X							

Outros testes podem ser adicionados, ou é possível substituir os descritos acima de acordo com monografia farmacopeica específica; * Quando aplicável. Os testes não realizados deverão ser justificados tecnicamente.

2.6 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO DE ACORDO COM A FORMA FARMACÊUTICA

Para comprovar a qualidade de produtos formulados, é necessário que sejam apresentados os resultados de todos os testes de controle de qualidade exigidos em farmacopeia oficial, de acordo com a forma farmacêutica solicitada, de um lote de fitoterápico, incluindo os testes microbiológicos.

Caso não seja possível tecnicamente realizar um teste específico descrito na monografia farmacopeica, ou caso se verifique que não há a necessidade de realização de determinados testes, seja pela especificidade do produto ou de seus constituintes, deve-se justificar tecnicamente, sendo essa justificativa avaliada pela COFID.

Na quadro 12 é apresentada lista não exaustiva de testes exigidos para algumas formas farmacêuticas. O ensaio de eficácia do conservante não é geralmente incluído nas especificações de rotina, mas é testado durante o desenvolvimento do produto, quando existe a presença de conservantes.

Quadro 12 - Lista não exaustiva de testes, provas ou ensaios exigidos para as algumas formas farmacêuticas, no momento do registro ou notificação de fitoterápicos.

	Comprimido	Cápsula	Granulado	Líquida (tintura, xarope, etc)	Semissólida	Adesivos transdérmicos	Supositórios e dispositivos intra-vaginais	Barra de sabão medicamentosa
Descrição ^A	X	X	X	X	X	X	X	X
Granulometria			X					
Desintegração	X	X					X	
Dissolução	X*	X*					X*	
Dureza	X							
Determinação de água	X	X	X					
Friabilidade	X		X					
Fluidez			X					
pH				X	X		X	X
Viscosidade				X*				
Densidade relativa				X*				
Densidade e volume aparente			X					
Conteúdo de sacarose				X*				
Temperatura de amolecimento							X	
Uniformidade de doses unitárias ^B	X	X	X	X	X	X	X	X
Peso médio	X	X	X		X		X	X
Força adesiva						X		
Força de tração						X		
Separação de fase					X*			
Teor	X	X	X	X	X	X	X	X

^A Deve-se incluir testes tais como cor, odor, forma, tamanho e textura (exame visual); * Quando aplicável. Os testes não realizados deverão ser justificados tecnicamente.

^B 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.

A dissolução em formas sólidas é apenas necessária quando constar em monografia da espécie vegetal em farmacopeia reconhecida pela Anvisa.

2.7 ANÁLISE QUANTITATIVA

A RDC nº 26/2014 determina que seja avaliado o conteúdo dos marcadores tanto nas matérias-primas quanto no produto acabado. Esse teste só não precisa ser realizado para chás medicinais a serem notificados conforme o FFFB quando os mesmos tiverem prazo de validade de até um ano.

As informações contidas no item a seguir, Marcadores, foram elaboradas a partir do Guia do órgão regulador da Comunidade Europeia (EMA, 2008).

2.7.1 Marcadores

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, 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 (Quadro 13). 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.

Exemplo 1. Ao receber um lote do IFAV com o teor de marcador próximo ao mínimo da faixa aprovada, o fabricante do fitoterápico pode preparar um lote do medicamento utilizando uma parte desse lote de derivado e outra parte de um lote cujo teor de marcadores esteja mais próximo do máximo da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê. A quantidade pesada e o nº de lote de cada derivado vegetal devem constar da ordem de produção do lote do fitoterápico.

Exemplo 2. Ao receber um lote do IFAV com o teor de marcador próximo do máximo da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê, o fabricante do fitoterápico pode acrescentar uma quantidade reduzida do placebo do medicamento para diluir o teor de marcadores do derivado vegetal até o valor médio da faixa de concentração aprovada para o derivado vegetal no dossiê. A descrição do procedimento deve constar da ordem de produção do lote do fitoterápico.

Caso não seja possível atingir a especificação disposta acima para o conteúdo do(s) marcador(es), o fabricante de fitoterápico deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem a necessidade de ampliação desse intervalo, sendo essa justificativa avaliada pela COFID.

Para a escolha dos marcadores, os seguintes princípios devem ser levados em consideração, na medida do possível:

- a escolha dos marcadores deve ser justificada;
- marcadores devem ser adequados para a finalidade pretendida (ex. identificação, quantificação, controle analítico, estabilidade);
- marcadores devem conectar etapas do processo produtivo e do controle de qualidade;
- marcadores são utilizados para fins quantitativos e qualitativos. Os marcadores propostos fornecem uma importante ferramenta para correlacionar as drogas ou derivados vegetais no produto acabado, independentemente do fato desse marcador ter atividade terapêutica ou não. No entanto, somente a presença dos marcadores dentro dos limites estabelecidos não assegura por si só a uniformidade lote a lote, sendo necessário apresentar outros testes, como o perfil cromatográfico; - o seu teor deve manter-se dentro de uma faixa estável tanto na matéria-prima como no produto final.

Quando um marcador analítico for utilizado, este deve ser selecionado levando-se em conta os seguintes princípios:

- a) prioritariamente o marcador selecionado deve permitir um ensaio específico para a matéria-prima vegetal;
- b) o marcador selecionado deve permitir calcular a quantidade do IFAV no produto acabado.

Quadro 13 - Classificação dos marcadores e sua variação permitida no produto acabado.

Tipo de marcador	Correlação com o efeito terapêutico	Exemplos - marcador (extratos)	Variação permitida do marcador
Ativo	Sim	Senosídeos (<i>Senna alexandrina</i>); Silimarina (<i>Silybum marianum</i>); Kavalactonas (<i>Piper methysticum</i>); Escina (<i>Aesculus hippocastanum</i>); Hipericinas (<i>Hypericum perforatum</i>); Flavonoides (<i>Crataegus oxyacantha</i> , <i>Ginkgo biloba</i>)	15%
Analítico	Não	Ácidos valerênicos (<i>Valeriana officinalis</i>); Echinacosídeos (<i>Echinacea purpurea</i>); Derivados do ácido cafeoilquínico (<i>Cynara scolymus</i>)	20%

Fonte: WAGNER; BLADT, 2009, adaptado.

MF e PTF em associação devem, sempre que possível, possuir marcadores específicos para cada espécie vegetal, devendo-se fazer o controle qualitativo e quantitativo no produto final. Quando não for possível fazer a quantificação de determinado marcador no produto final, conforme § 2º do art. 16 da **RDC no 26/2014**, então poderá(ão) ser apresentado(s) o(s) perfis cromatográficos que contemplem a presença de ao menos um marcador específico para cada espécie na associação, complementado pela determinação quantitativa do maior número possível de marcadores específicos para cada espécie. Quando não é possível fazer a identificação de um marcador por espécie no produto final, de acordo com o § 3º do art. 16 da **RDC no 26/2014**, os fabricantes devem apresentar justificativa apropriada e documentação que comprove que avaliar o produto por meio dos métodos analíticos aplicados usualmente para a identificação não é possível. Os resultados obtidos devem ser fornecidos. Além disso, devem-se identificar os IFAV durante o controle em processo. Para isso, devem ser apresentados os testes de identificação química dos IFAV realizados na última etapa de fabricação do produto acabado, quando a identificação ainda é possível, assim como anexar as especificações do produto acabado. Não sendo possível a identificação de cada IFAV durante o controle em processo, o fabricante deve identificá-los imediatamente antes de sua entrada no processo de produção do produto acabado. Os estudos de desenvolvimento do processo de fabricação (p. ex. perfis analíticos durante a adição gradual das drogas/derivados vegetais) e outros estudos são fundamentais e deverão reforçar a abordagem proposta para assegurar a qualidade e a composição do produto. Os dados dos lotes com os resultados do perfil cromatográfico correspondente de todos

os IFAV utilizados na elaboração do produto acabado devem ser apresentados. A escolha para essa forma de análise das associações deve ser apoiada pelo controle do registro dos lotes e pela validação do controle em processo. As provas documentais devem ser enviadas à Anvisa no momento do registro e notificação do fitoterápico. A Comunidade Europeia possui um guia com detalhamento sobre essa possibilidade, onde podem ser obtidas mais informações: Guideline on quality combination Herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products (EMA, 2008).

2.8 CONTROLE BIOLÓGICO

A RDC nº 14/2010 incorporou, pela primeira vez, a alternativa de substituir a análise quantitativa dos marcadores pelo controle biológico da atividade terapêutica, conforme o interesse das empresas que registram MF (Brasil, 2010a). Controle biológico é um método alternativo à análise quantitativa dos marcadores do IFAV e produto acabado, baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo.

Para produtos que já possuam seu controle estabelecido por meio de marcadores, essa opção não é necessária e pode não ser vantajosa financeiramente para quem a realiza, mas parece apropriada para associações de várias espécies vegetais que apresentem propriedades medicinais passíveis de serem comprovadas lote a lote, como por exemplo, a atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, para as quais já existem testes *in vitro* de atividade biológica desenvolvidos. Considerando que os marcadores podem ser do tipo analítico, o controle biológico de um fitoterápico pode se mostrar mais apropriado do que a análise quantitativa desses marcadores que não apresentam relação com a atividade terapêutica, tornando-se uma medida mais adequada para demonstrar, lote a lote, que o fitoterápico apresenta a atividade terapêutica proposta (Carvalho, 2011).

Não existe ainda método de controle de qualidade biológico em farmacopeia reconhecida pela Anvisa, assim, todos os testes desenvolvidos precisam ser validados.

Poucas empresas tentaram essa alternativa até o momento em suas solicitações de registro, mas é esperado que seja vista como uma oportunidade não só de simplificar o controle da qualidade de fitoterápicos, mas também de torná-lo mais real, pois, em vez de verificar que uma ou mais substâncias (que podem não estar relacionadas com a atividade terapêutica), entre diversas outras ativas e inativas, estão presentes e em que concentração se encontram, o efeito esperado do medicamento é observado de forma mais direta (Carvalho, 2011).

Orientações sobre ensaios biológicos podem ser obtidas no volume I da Farmacopeia Chinesa 9ª Ed. (2010) - Guidelines for Bioactive Assays of Traditional Chinese Medicine. A análise bioestatística deve ser utilizada como ferramenta do controle e um delineamento específico do teste deve ser implementado.

2.9 VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS

A RDC nº 26/2014 orienta que os métodos analíticos não farmacopeicos empregados para análise qualitativa e quantitativa do IFAV e do produto acabado devem ser validados segundo parâmetros preconizados pela RE nº 899/2003.

A etapa de validação de metodologia analítica é de grande importância para a garantia da qualidade analítica, fornecendo informações confiáveis e interpretáveis. A validação é exigida para o registro/notificação e é também requisito fundamental para a comprovação de produção conforme as BPFC. A validação tem como objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, quer seja uma determinação qualitativa, semiquantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias em produtos farmacêuticos (Brasil, 2003; Perfeito, 2012).

Uma validação aplica-se às técnicas analíticas utilizadas no controle de qualidade do IFAV e do produto acabado, a exemplo da CG, CLAE, titulometria ou espectrofotometria UV-VIS.

Os equipamentos, instrumentos e as vidrarias utilizados na validação do sistema de medição devem ser qualificados e/ou certificados, estar devidamente calibrados e o analista deve ser qualificado (Pinto et al., 2010).

Na validação, deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela FB, por outros códigos autorizados pela legislação vigente ou, na sua ausência, substâncias químicas caracterizadas. Para este último caso, devem ser apresentados os laudos completos, incluindo resultados de análises por ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, infravermelho, ponto de fusão e CLAE.

A COFID orienta que não sejam utilizadas substâncias químicas caracterizadas como padrão obtidas do mesmo grupo econômico do fornecedor do IFAV. Para casos específicos, onde não existe material (IFAV e padrão) de fabricantes de diferentes grupos econômicos, a utilização de padrão e IFAV de empresas do mesmo grupo poderá ser aceita.

- Métodos farmacopeicos x não farmacopeicos

Qualquer método analítico não descrito em farmacopeias e formulários oficiais reconhecidos pela Anvisa deverá ser validado segundo todos os parâmetros preconizados pela RE nº 899/2003. Cópia de toda documentação técnico-científica utilizada deve ser enviada a Anvisa para embasar o método analítico aplicado. Para métodos analíticos descritos em farmacopeias ou formulários oficiais reconhecidos pela Anvisa, deve-se realizar uma validação parcial (verificação) com o objetivo de conferir se o método é aplicável às condições do laboratório. Para tanto, deve-se avaliar, pelo menos, seletividade, exatidão e precisão, ou apresentar justificativa técnica que comprove que a realização de um ou todos esses testes não seja necessária. Essa justificativa será avaliada pela Anvisa.

- Revalidações

As metodologias analíticas devem ser revalidadas em caso de mudanças significativas na obtenção ou composição da matéria-prima, mudanças na composição do produto acabado ou mudanças no procedimento analítico. Dependendo do grau de alteração realizada, apenas uma validação parcial (incluindo seletividade, exatidão e precisão) será suficiente. A empresa deve apresentar argumentos técnicos que justifiquem essa medida.

- Seletividade

É a capacidade que o método possui de medir exatamente uma substância em presença de outros componentes, tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. Os seguintes testes se aplicam na avaliação da seletividade, e a escolha de um ou mais deles deve ser justificada na avaliação desse parâmetro:

a) Análise qualitativa (teste de identificação): demonstrar a capacidade de seleção do método entre substâncias com estruturas relacionadas que podem estar presentes. Isso deve ser confirmado pela obtenção de

resultados positivos (em relação ao padrão de referência conhecido) em amostras contendo o analito, comparativamente com resultados negativos obtidos com amostras que não contêm o analito, mas que contenham substâncias estruturalmente semelhantes.

b) Comparação do perfil cromatográfico de amostra e padrão: este é um teste aplicado para análises cromatográficas que permitam comparação entre o padrão e a amostra.

c) Análise do placebo: caso disponível, deve-se analisar os excipientes do produto ou matéria-prima para garantir que não haja interferência nas condições da análise (mesmo tempo de retenção para cromatografia ou absorvância no mesmo comprimento de onda de leitura, no caso de análises em espectrofotômetro UV-Vis).

d) Análise de placebo adicionado de padrão: para confirmação do item anterior, recomenda-se a adição de padrão ao placebo para confirmação dos dados.

e) Comparação entre perfis espectrais (amostra e padrão): no caso de cromatografia líquida com detecção por arranjo de fotodiodos, deve-se comparar o perfil espectral observado nos padrões de referência com os picos correspondentes a esses analitos presentes na amostra. Essa comparação pode ser feita por sobreposição dos perfis ou pela avaliação da semelhança, via biblioteca espectral. Vale ressaltar que esse teste considera a comparação apenas em um ponto único. Para complementar essa avaliação, deve-se analisar a pureza dos picos no padrão e nas amostras. Quanto maior a similaridade dos perfis espectrais, maior a confiança na identidade dos picos analisados.

f) Análise de pureza de pico: em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. A utilização de testes de pureza de pico (por exemplo, com auxílio de detector de arranjo de fotodiodos ou espectrometria de massas) é interessante para demonstrar que o pico cromatográfico é atribuído a um só componente. Quanto mais próximo de 1.000 for o valor encontrado, maior singularidade apresenta o analito que o gerou.

g) Adição de padrão à amostra e avaliação da resposta: deve-se preparar uma Curva de Calibração do Analito puro em Solvente (CCAS) com, no mínimo, cinco níveis de concentração. Deve-se analisar, no mínimo, seis replicatas sem adição de padrão e seis replicatas com, no mínimo, três níveis de fortificação com o padrão, utilizando a CCAS para fornecer o resultado. Pode-se concluir que a matriz não interfere no teste para cada nível de fortificação, avaliando-se o teste F (Fischer-Snedecor) e a distribuição t de Student para avaliar os desvios e a média entre as amostras não adicionadas de padrão e as amostras fortificadas. Deve-se considerar os valores críticos com 95% de confiança (Brasil, 2011c).

h) Comparação de curvas de padrão e amostra adicionada de padrão: para esse teste, compara-se a curva da Substância Química de Referência (SQR) com a curva obtida com a amostra adicionada de quantidades crescentes de padrão. O paralelismo entre as retas indica ausência de efeito da matriz na quantificação dos analitos. Esse paralelismo pode ser confirmado numericamente mediante comparação

dos coeficientes angulares das duas retas.

i) Análise de impurezas da amostra e/ou amostras submetidas a condições de estresse: quando a identidade das impurezas para fitoterápicos não é conhecida, ou mesmo quando não há disponibilidade de substâncias de referência para tal, recomenda-se submeter as amostras a condições de estresse (por ex. luz, calor, umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação) e avaliar a permanência da pureza cromatográfica do pico ou mesmo comparação do perfil espectral para métodos espectrofotométricos. Algumas amostras podem sofrer degradação gerando compostos que não foram observados inicialmente e podem coeluir com a substância de interesse. O objetivo é tentar formar esse tipo de compostos e verificar se o método é capaz de detectá-los.

A escolha da apresentação dos testes acima descritos dependerá da técnica utilizada, finalidade do método e tipo de amostra, devendo ser justificada a escolha.

- Linearidade

É a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado.

Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes de SQR, na faixa de 80-120% da concentração teórica do teste. O intervalo do teste deve abranger os limites estabelecidos pela amostra ou pelo processo em questão e deve estar próximo a eles. Caso o limite superior e inferior sejam muito distantes, mais pontos equidistantes devem ser incluídos.

Se houver relação linear aparente após exame visual do gráfico, os resultados dos testes deverão ser tratados por métodos estatísticos apropriados para determinação do coeficiente de correlação, intersecção com o eixo Y, coeficiente angular, desvio padrão relativo e demonstração de que os resíduos da regressão linear estão aleatoriamente distribuídos. O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação, quando a curva de calibração for elaborada com padrão (r) deve ser $\geq 0,99$. Podem ser feitas, adicionalmente, curvas de calibração com a amostra, nesse caso, o r deverá ser $\geq 0,98$. No caso de curvas de calibração realizadas com o padrão, poderá ser aceito $r \geq 0,98$, desde que tecnicamente justificado.

- Intervalo de aplicação

O intervalo de aplicação é a faixa entre os limites de quantificação superior e inferior de um método analítico. Representa a faixa avaliada que demonstrou resultados precisos, lineares e exatos. Essa faixa de aplicação deve abranger a especificação da matéria-prima ou produto, levando em consideração o objetivo proposto para o método.

- Precisão

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Esta é considerada em três níveis:

- Repetibilidade (precisão intra-corrída): concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação. A repetibilidade do método é verificada por, no mínimo, nove determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada ou mínimo de seis determinações a 100% da concentração do teste;
- Precisão intermediária (precisão inter-corrídas): concordância entre os resultados do mesmo laboratório, mas obtidos em dias diferentes, com analistas diferentes e/ou equipamentos diferentes. Para a determinação da precisão intermediária, recomenda-se um mínimo de dois dias diferentes com analistas diferentes.
- Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial): concordância entre os resultados obtidos em laboratórios diferentes como em estudos colaborativos, geralmente aplicados à padronização de metodologia analítica, por exemplo, para inclusão de método em farmacopeias. Esses dados não precisam ser apresentados para a concessão de registro/renovação ou petições pós-registro.

A precisão de um método analítico pode ser expressa como o desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) de uma série de medidas. A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), segundo a fórmula:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100$$

O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com o método empregado, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método. Os resultados de desvio padrão relativo não deve ser superior a 15%.

Para a avaliação da precisão intermediária e, principalmente da reprodutibilidade, recomenda-se ainda a realização do teste F (para comparação de variâncias) e teste t de Student para comparação entre as médias obtidas. Para tanto, deve-se comparar aos valores críticos com 95% de confiança.

- Exatidão

A exatidão de um método pode ser definida como a concordância entre o resultado de um ensaio e o valor de referência aceito como convencionalmente verdadeiro.

Como o ativo do MF é uma matriz complexa e não existe o placebo (extrato sem marcador), esse teste deve ser avaliado pela adição de padrão de referência de concentração conhecida a uma amostra da matéria-prima ou

produto. Deve-se utilizar uma amostra a 50% e a ela devem ser adicionadas quantidades suficientes de padrão para obter as concentrações teóricas baixa, média (100%) e alta, segundo intervalo estabelecido no teste de linearidade. Esse intervalo deve ser selecionado a fim de abranger todo o intervalo de aplicação do método. Outras concentrações de padrão no preparo podem ser aceitas desde que tecnicamente justificado.

A avaliação da exatidão também pode ser realizada pela comparação dos resultados obtidos com aqueles resultantes de um segundo método bem caracterizado, cuja exatidão tenha sido estabelecida.

A exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da seletividade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, nove determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, três concentrações, baixa, média e alta, com três réplicas cada. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

- Robustez

O teste de robustez é a medida da capacidade do método em resistir a pequenas e deliberadas variações nos parâmetros analíticos. Para tanto, devem ser identificadas as etapas críticas do procedimento em questão e analisados quais fatores devem ser avaliados de acordo com o método utilizado. A RE 899/2003 traz uma série de fatores que devem ser avaliados dependendo do teste a ser aplicado. A empresa que solicita o registro deve apresentar uma justificativa para a escolha dos parâmetros utilizados na robustez, justificando a não realização dos outros apontados.

A causa mais frequente de indeferimento das renovações de registro de medicamentos fitoterápicos é a ocorrência de problemas com a validação de métodos analíticos, mais relacionadas ao produto acabado do que às matérias-primas. O número de indeferimentos relacionados a todos os parâmetros de validação é expressivo, no entanto, a linearidade, seguida da seletividade e da exatidão, são os parâmetros mais recorrentes. Ocorrem ainda muitos problemas com o emprego do padrão de referência para controle de qualidade do IFAV e do produto acabado, principalmente pela ausência de laudo do fornecedor, ou laudo sem a caracterização completa da substância (Perfeito, 2012). Esses erros devem ser evitados, sendo necessário que os responsáveis por esses testes se especializem no assunto de modo a apresentar melhores resultados à Anvisa.

3 SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

A segurança e a eficácia (SE) dos MF devem ser comprovadas por meio de ensaios não clínicos e clínicos, que podem ter sido realizados com o produto que se pretende registrar ou podem estar

disponíveis em documentação técnico-científica previamente publicada. Em ambos os casos, o solicitante do registro deve submeter todas as evidências encontradas, completas e confiáveis, à Anvisa. Quando se tratar do registro simplificado, o fabricante do medicamento não necessita comprovar a SE do fitoterápico, pois o órgão regulador já o fez previamente e publicou sua decisão nas listas de fitoterápicos de registro simplificado.

Os ensaios não clínicos e clínicos devem ser realizados conforme determinado na legislação sanitária. Caso já tenham sido previamente realizados e estejam disponíveis na documentação técnico-científica para a droga ou derivado que se pretende registrar e indicação terapêutica proposta, não é necessário repeti-los. Nesse caso, deve-se apresentar cópia dessas publicações. Os ensaios clínicos previamente publicados em documentação técnico-científica devem apresentar resultados positivos, estatisticamente significativos, para a indicação terapêutica proposta e devem ter sido realizados com drogas vegetais ou derivados semelhantes ao que se pretende registrar. As cópias das documentações técnico-científicas devem vir acompanhadas do sumário que consta neste Guia (anexo D), preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de registro. O respectivo sumário tem a finalidade de propiciar uma melhor organização da documentação apresentada no relatório de segurança e eficácia a fim de agilizar a análise técnica.

3.1 ENSAIOS NÃO CLÍNICOS E CLÍNICOS

No momento da solicitação de registro, caso o solicitante consiga reunir todos os dados não clínicos e clínicos de segurança e eficácia da indicação terapêutica pretendida para a droga ou derivado específico que pretende registrar, pode apresentá-los à COFID para análise da qualidade e representatividade dos ensaios, não precisando repetir testes previamente realizados e disponíveis em documentação técnico-científica, caso eles sejam considerados válidos. Quando os testes para a droga ou derivado específico que se pretende registrar não estiverem disponíveis, a empresa deverá realizá-los conforme determina a legislação sanitária.

Para a realização dos estudos não clínicos, estudos biomédicos que não envolvem sujeitos humanos, deve-se seguir, no que for aplicável a medicamentos fitoterápicos, o disposto no "Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos" (Brasil, 2013e). Porém, caso a empresa solicitante consiga comprovar a segurança do produto por outros estudos científicos e tecnicamente mais viáveis, os dados apresentados poderão ser avaliados pela Anvisa. Vale ressaltar que o uso dos métodos alternativos *in vitro* em substituição a estudos *in vivo*, desde que validados e aceitos internacionalmente, é recomendado.

Segundo o documento das Américas sobre Boas Práticas Clínicas (BPC), disponível em: [http://www.ama-assn.org/practicing/your-practice/clinical-research/clinical-trials/clinical-trials-101](#), ensaio clínico é qualquer pesquisa conduzida em sujeitos humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico dos produtos sob investigação e/ou identificar qualquer reação adversa aos produtos sob investigação e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos produtos sob investigação para verificar sua segurança e/ou eficácia. Boa Prática Clínica se refere a um padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos sujeitos de pesquisa estão protegidos.

Para a realização de ensaios clínicos com os MF deve-se seguir a norma vigente para realização de pesquisa clínica publicada pela Anvisa, a RDC nº 39/2008 (Brasil, 2008b), o Guia de "Instruções operacionais: Informações necessárias para a condução de ensaios clínicos com fitoterápicos", publicado pela OMS/MS em 2008, e as determinações do

Conselho Nacional de Saúde (CNS), estabelecidas por meio da Resolução nº 466/2012 e da Resolução nº 251/1997. Segundo essas normas, é necessário obter a autorização do comitê de ética em pesquisa local antes do início da pesquisa, em cada uma das fases: I, II e III, de modo a proteger a população submetida ao estudo; e obter a anuência da Anvisa da proposta de protocolo de estudo clínico por meio da emissão do Comunicado Especial (CE). Somente após todas as aprovações éticas e sanitárias, o estudo pode ser iniciado. A RDC nº 39/2008 se aplica a todas as pesquisas clínicas com medicamentos, nas fases I, II e III, que poderão subsidiar, junto à ANVISA, o registro de medicamentos ou qualquer alteração pós-registro, considerando as normas sanitárias vigentes e para os quais se exige a análise da ANVISA e subsequente emissão de Comunicado Especial (CE) (Brasil, 2008b). Estudos clínicos realizados no Brasil somente serão aceitos para o registro de MF se tiverem o CE.

A avaliação do protocolo de pesquisa clínica é feita na Anvisa pela Coordenação de Pesquisas, Ensaios Clínicos e Medicamentos Novos (COPEN) e os resultados dos estudos desenvolvidos são avaliados pela COFID.

Para solicitar registro de medicamentos fitoterápicos em associação é necessário que sejam apresentados estudos do produto em associação, não sendo aceitos dados das espécies em separado. Caso os dados completos de segurança e eficácia da associação, não clínicos e clínicos, já existam publicados em documentação técnico-científica, podem ser apresentados a Anvisa para avaliação. Caso não existam, a empresa deve realizar estudos com a associação seguindo a legislação sanitária detalhada neste Guia.

A RDC nº 26/2014 contém uma lista de especificações a serem cumpridas caso o MF seja obtido de uma das plantas mencionadas pelo Anexo II da norma. Essas especificações precisam ser seguidas quando da solicitação do registro ou notificação.

3.2 REGISTRO SIMPLIFICADO

O registro simplificado de MF pode ser feito por duas opções: por meio da "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela Anvisa, seguindo-se integralmente as especificações ali definidas, ou por meio das monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia, que são aquelas que possuem comprovação de segurança e eficácia por meio de estudos clínicos.

Quando existir monografia da Comunidade Europeia para um IFAV com mesma indicação terapêutica descrita na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira, o solicitante deverá seguir esta última.

Qualquer interessado, desde que munido de todas as informações técnico-científicas que baseiem seu pedido, pode enviar sugestões de inclusão ou alteração à "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira para avaliação da Anvisa, tanto no momento da consulta pública, como posteriormente, devendo, nesse segundo caso, aguardar a inserção de seu pedido em republicações posteriores da norma de registro simplificado.

A "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do medicamento fitoterápico, como, por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar a documentação técnico-científica disponível, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do fitoterápico.

Quando a empresa optar por utilizar a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" brasileira, ela poderá desenvolver diferentes formas farmacêuticas, desde

que obedeça à padronização dessa lista para cada uma das espécies vegetais. Quando a lista de registro simplificado nacional cita dose diária, a via de administração do medicamento deve ser a oral; quando cita concentração da forma farmacêutica, o uso deverá ser tópico.

As monografias de fitoterápicos de uso bem estabelecido da Comunidade Europeia são elaboradas pelo Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) da European Medicines Agency (EMA) disponíveis no link: [\(\)](#) e reúnem informações sobre a composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, posologia e método de administração, contraindicações, cuidados especiais e precauções de uso, interações com outros produtos medicinais e outras formas de interação, efeitos indesejáveis e propriedades farmacológicas (farmacodinâmicas, farmacocinéticas e dados de segurança não clínica). As empresas solicitantes do registro que optarem pelo registro simplificado do MF por meio dessas monografias devem estar atentas às constantes atualizações que o HMPC realiza, devendo atualizar seus registros integralmente conforme as novas especificações ali definidas, no momento da primeira renovação do registro após ocorrida a alteração na monografia.

Até o momento, as espécies vegetais que possuem monografias denominadas de "uso bem estabelecido" pelo EMA são as descritas no Quadro 14.

Quadro 14 - Lista de monografias vegetais de uso bem estabelecido do EMA.

Espécie vegetal	Última publicação
<i>Aesculus hippocastanum</i> (semente)	2009
<i>Aloe barbadensis</i> e outras espécies de <i>Aloe</i> , principalmente <i>A. ferox</i> e seus híbridos (folhas)	2006
<i>Cassia senna</i> e <i>C. angustifolia</i> (folha)	2006
<i>Cassia senna</i> e <i>C. angustifolia</i> (fruto)	2006
<i>Cimicifuga racemosa</i> (rizoma)	2011
<i>Echinacea purpurea</i> (parte aérea fresca)	2008
<i>Hedera helix</i> (folha)	2011
<i>Hypericum perforatum</i> (parte aérea)	2009
<i>Linum usitatissimum</i> (semente)	2006
<i>Mentha x piperita</i> (óleo essencial da folha)	2007
<i>Plantago afra</i> (= <i>P. psyllium</i>) ou <i>P. indica</i> (<i>P. arenaria</i>) (semente)	2013
<i>Plantago ovata</i> (tegumento da semente)	2013
<i>Rhamnus frangula</i> (casca)	2006
<i>Rhamnus purshianus</i> (casca)	2007
<i>Rheum palmatum</i> ou <i>R. officinale</i> , seus híbridos ou a mistura (parte subterrânea)	2007
<i>Salix</i> spp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>) (casca)	2009
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz)	2006
<i>Vitex agnus-castus</i> (fruto)	2011
<i>Vitis vinifera</i> (folha)	2011
<i>Zingiber officinale</i> (rizoma)	2012

*Busca realizada em dezembro de 2013.

Ao considerar como de registro simplificado as monografias estabelecidas pelo EMA, a Anvisa reconhece a padronização que já foi estabelecida internacionalmente para essas espécies de uso mundial, podendo dedicar-se a discutir as espécies vegetais nacionais e de uso regional.

Se um produto for registrado pela opção de registro simplificado com base na "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro

simplificado" brasileira ou nas monografias de uso bem estabelecido do EMA, e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou tiver sua monografia do EMA revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e eficácia, conforme determina a legislação sanitária, e manter o registro. Esse é o mesmo prazo estabelecido pelo EMA e não pode ser ampliado, considerando-se que uma monografia é revogada quando ocorreram problemas com a espécie vegetal monografada.

Os fitoterápicos que atualmente estão registrados e que tiveram sua segurança e eficácia comprovadas por meio do registro simplificado, no momento da renovação, deverão se ajustar ao previsto na **RDC no 26/2014** quanto ao registro simplificado, ou seja, se o IFAV manteve-se como registro simplificado de MF, o produto permanecerá como MF. Caso o IFAV passou a ter registro simplificado de PTF, o produto deverá enquadrar-se como PTF, fazendo-se as adequações necessárias. No entanto, nada impede que a empresa queira apresentar dados adicionais de documentação técnico-científica para que seu produto deixe de ser enquadrado como de registro simplificado.

4 SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE PRODUTOS TRADICIONAIS FITOTERÁPICOS

4.1 COMPROVAÇÃO DO TEMPO DE USO PARA SER ENQUADRADO COMO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

As empresas que pretendam registrar PTF devem realizar uma ampla busca na literatura para revisar a totalidade de evidências de apoio às alegações do produto, incluindo dados favoráveis a ele ou não. Devem ser avaliadas e evidenciadas no processo informações sobre o tempo de uso medicinal do IFAV, parte da planta utilizada, indicações de uso, concentração da preparação, posologia, possíveis reações adversas, efeitos adversos e interações. Os dados apresentados devem corroborar os solicitados para o produto a ser registrado, como também as alegações feitas no folheto informativo e embalagem. Sugere-se que, além da literatura recomendada por essa norma, seja feita busca das informações supracitadas nas bases de dados mais importantes, tais como PUBMED, Napralert, Science Direct, banco de teses da CAPES, Scifinder, Micromedex, Scopus, Biological abstracts, Medscape e Toxnet e que os dados obtidos sejam disponibilizados, juntamente com a estratégia de busca, nos processos de registro e pós-registro.

O art. 23 da **RDC nº 26/2014** prevê os critérios a serem seguidos para que um produto possa ser registrado como tradicional: I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização; II - alegação que não envolva via de administração injetável e oftálmica; III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas; IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas em documentação técnico-científica; V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros; e VII - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 (trinta) anos para as alegações de uso propostas.

A seguir são apresentadas informações sobre os itens supracitados, incluindo exemplos de termos/frases que podem ou não ser utilizadas nos PTF. As informações abaixo foram baseadas no Guia de segurança e eficácia elaborado pelo órgão regulador do Canadá (Canadá, 2006; 2012), no Guia do órgão regulador da Austrália (TGA, 2011c), nos documentos do EMA (EMA, 2006b; 2006c), no Consolidado de normas da COFID (Brasil, 2013d) e na experiência acumulada pelo corpo técnico da Anvisa.

I - o produto seja concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização:

Os PTF devem ser concebidos para serem utilizados sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização. É importante avaliar se o consumidor pode facilmente reconhecer os sintomas. É também necessário determinar se o atraso na busca por um profissional de saúde poderia levar a algum risco para o paciente.

Alguns PTF podem ser indicados em casos em que seja necessário o prévio diagnóstico médico, como a Hiperplasia Prostática Benigna, desde que esse diagnóstico tenha sido feito previamente.

Exemplos de termos/frases que podem ser utilizados nos PTF:

- Alivia os sintomas associados ao resfriado comum
- Ajuda a aliviar a coriza nasal
- Ajuda a aliviar a má digestão, cólicas intestinais e flatulência
- Auxilia na melhora dos quadros leves de ansiedade e insônia
- Ajuda a prevenir o mau hálito

O emprego de frases ou termos farmacológicos utilizados na medicina moderna deve ser evitado para alegações de uso tradicional.

Alegações de uso que envolvam doenças, distúrbios, condições ou ações consideradas graves não são aceitáveis para esse tipo de produto.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados nos PTF:

- Irregularidades menstruais, desordem do fluxo menstrual e dismenorreia.
- Doenças cardíacas coronárias, falência congestiva do coração.
- Doenças do olho e do ouvido susceptíveis de conduzir a grave deficiência, cegueira ou surdez, por exemplo, glaucoma e catarata.
- Doenças de quadro inflamatório agudo, febre reumática e artrite debilitante.
- Diabetes, obesidade e alcoolismo.
- Distúrbios da tireoide.
- Ação abortiva, doenças sexualmente transmissíveis, doenças neoplásicas e problemas relacionados à fertilidade.
- Insônia persistente, estado de ansiedade agudo e depressão grave.- Alcoolismo, tratamento de intoxicação, mordidas e picadas de animais venenosos.
- Síndromes respiratórias de infecção aguda e asma.
- Hepatite, convulsão, hérnia, apendicite, septicemia, gangrena e hanseníase.
- Náuseas e vômitos de grávidas.
- Doenças ou distúrbios mentais, como, por exemplo, condições psicóticas agudas e demência.

PTF só podem ter uso interno (oral) ou externo, entendendo-se o termo "uso externo" como aquele na via bucal, dermatológica, nasal, retal e vaginal, não podendo ser formulados para uso por via injetável ou oftálmica.

Quadro 15 - Lista não exaustiva de vias de administração permitidas e proibidas para produto tradicional fitoterápico.

Vias permitidas	Vias proibidas	
Bucal	Epidural	Intra-venosa
Capilar	Intra-arterial	Irrigação
Dermatológica	Intra-articular	Oftálmica
Inalatória	Intra-dérmica	Sub-cutânea
Nasal	Intra-muscular	Uretral
Oral	Intra-tecal	
Otológica	Intra-uterina	
Retal		
Transdérmica		

* Casos não previstos serão avaliados individualmente

III - alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas:

Afirmações relacionadas aos parâmetros clínicos que não podem ser diagnosticados sem a avaliação de um médico ou por meio de exames laboratoriais não podem ser utilizadas.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados em PTF:

- ...utilizado como um adjuvante para hiperlipidemia e para intolerância à glicose.
- ... mantém um nível de pressão arterial saudável.
- ...tem ação antioxidante.
- ...mantém saudáveis os níveis de glicose sanguínea.
- ...imuno-modulador.
- ...auxilia o sistema endócrino.

Alegações de uso gerais, amplas ou vagas, e que podem ser consideradas como enganosas, não podem ser utilizadas para PTF.

Exemplos de termos/frases que não podem ser utilizados:

- ...fórmula única de ervas que tem afinidade específica para o aparelho respiratório.
- ...útil para várias condições cardiovasculares e circulação periférica.
- ...usado como um adjuvante da cura de desordens urinárias.
- ...usado para promoção da saúde.
- ...útil para dar força geral.
- ...útil para todos os estados de inflamação crônica.

IV - coerência das informações de uso propostas com as relatadas na documentação técnico-científica:

As informações de uso propostas para o PTF devem ser aquelas constantes nas documentações técnico-científicas dispostas no Anexo III da RDC nº 26/2014. Alguns esclarecimentos são dados abaixo:

a) informações sobre espécie vegetal e parte da planta utilizada:

As informações apresentadas devem ser referentes à espécie e à parte da planta para a qual se solicitou o registro. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- a utilização de espécies vegetais diferentes, por exemplo, a documentação técnico-científica se refere à espécie *Panax ginseng* e a empresa pretende registrar *Panax notoginseng*;
- a documentação técnico-científica refere o uso da folha de *Echinacea angustifolia* e a empresa solicita o registro de PTF obtido da raiz dessa mesma espécie.

b) informações sobre droga ou derivado vegetal utilizado:

As informações apresentadas devem embasar a utilização da droga ou derivado que se pretende registrar. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- as matérias-primas são categoricamente diferentes (a documentação técnico-científica relata o emprego do óleo essencial da parte aérea, enquanto a empresa está solicitando o registro da tintura da parte aérea);
- a evidência fornecida é para a combinação das matérias-primas vegetais X, Y e Z, mas as matérias-primas vegetais listadas na solicitação de registro do produto são W, S e Z.

c) informações sobre alegação(ões) de uso e via de administração:

As informações técnico-científicas apresentadas devem embasar a alegação de uso e a via de administração propostas. Alguns exemplos de informações que não são comparáveis ou suficientes para a comprovação do tempo de uso:

- a evidência fornecida para o IFAV é baseada no uso oral, enquanto a empresa está solicitando o registro de produto a ser usado topicamente;
- a evidência fornecida para o IFAV é do uso como expectorante, enquanto a empresa está solicitando o registro de produto com a alegação de uso para febre.

d) modo de preparo:

Exemplos de informações que constam na solicitação do registro e que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

- métodos de preparação que não são similares (ex. decocção X não-decocto; extração supercrítica X extração

etanólica);

- método de preparação descrito no pedido de registro do produto não está claro.e) concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado:

Se o PTF for composto de droga vegetal, a concentração a ser utilizada deve ser semelhante à descrita na literatura técnico-científica. Já se o PTF for composto por um derivado vegetal, sua concentração e a relação droga:derivado devem estar embasadas em documentação técnico-científica. Exemplos de informações que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

Extrato padronizado X material vegetal não padronizado.

f) posologia:

As informações submetidas precisam estar adequadas à documentação técnico-científica enviada (p. ex. baseado em preparações com dosagens comparáveis).

Exemplos de informações que não são suficientes ou não são comparáveis com as evidências relatadas na documentação técnico-científica:

- a evidência não especifica uma dose para o IFAV ou não foi solicitada combinação racional;
- no caso de associações, os IFAV estão em doses sub-terapêuticas ou não foi apresentada justificativa racional para o produto.

Segundo o art. 26 da **RDC nº 26/2014**, a posologia a ser solicitada para o PTF deve ser baseada em extensa revisão, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre os documentos técnico-científicos dispostos no Anexo III da norma. Isso é proposto por não ocorrer uma uniformização das doses no uso popular. Diferentes grupos de pessoas utilizam diferentes concentrações e posologias, sendo necessária uma boa revisão de literatura para se padronizar essa informação. Muitas vezes as informações são dadas em gramas de plantas, ou em "punhados", sendo necessário realizar cálculos de equivalência para estabelecer a dose e a posologia ideal. Para fins de padronização devem ser adotadas as medidas de referência apresentadas no quadro 16.

Quadro 16 - Medidas de referências adotadas para fins de padronização

Medida de referência	Equivalente a
Colher das de sopa	15 mL / 3 g
Colher das de sobremesa	10 mL / 2 g
Colher das de chá	5 mL / 1 g
Colher das de café	2 mL / 0,5 g
Xícara das de chá ou copo	150 mL
Xícara das de café	50 mL
Cálice	30 mL

V - ausência de IFAV de risco tóxico conhecido ou grupos ou substâncias químicas tóxicas em concentração superior aos limites comprovadamente seguros:

Para cumprimento desse item, podem ser apresentados dados de documentação técnico-científica a respeito da prospecção fitoquímica ou do estudo toxicológico, mostrando que a droga ou derivado que se pretende registrar não possui substâncias químicas reconhecidamente tóxicas, como, no mínimo, alcaloides pirrolizidínicos, harmala, eritrínicos, glicosídeos cianogênicos e cardiotônicos, em concentração que cause dano ao usuário. A empresa deverá declarar que não foram encontradas substâncias reconhecidamente tóxicas e/ou que possam causar danos dentro dos limites e condições de uso estabelecidos para o produto na solicitação de registro, assumindo a responsabilidade por essa informação.

As intoxicações provocadas por plantas devem-se, frequentemente, à presença de grupos de substâncias, como por exemplo, alcaloides, glicosídeos cardioativos e cianogênicos. Diversos documentos técnico-científicos apresentam registro de espécies vegetais que podem causar graves acidentes tóxicos em humanos. Com base nessas informações, foi elaborado o Anexo I da **RDC nº 26/2014**, que reúne plantas de risco tóxico conhecido ao usuário, e que, por esse motivo, não podem fazer parte da formulação dos PTF. Essa não é uma lista exaustiva, assim, o solicitante de registro deve buscar informações sobre a segurança da espécie que pretende registrar. Quando explicitada uma parte específica de uma espécie vegetal constante do Anexo I da **RDC nº 26/2014**, apenas a utilização dessa parte da planta é proibida em PTF. Nesse caso, as outras partes da planta podem ser utilizadas na composição de um fitoterápico. Quando não está citada nenhuma parte específica da espécie vegetal descrita no Anexo, todas as partes da espécie são proibidas para utilização em PTF.

O anexo I foi restrito apenas aos PTF, pois, à medida em que forem sendo feitos estudos clínicos que demonstrem que os IFAV nas concentrações testadas não são tóxicos, eles poderão ser registrados como medicamentos fitoterápicos.

A **RDC nº 26/2014** também traz o anexo II que informa determinadas restrições para IFAV específicos que devem ser seguidas quando forem utilizados na elaboração tanto de MF como PTF.

VI - comprovação de continuidade de uso seguro por período igual ou superior a 30 anos para as alegações de uso propostas:

A segurança de um PTF pode ser comprovada de várias maneiras, o histórico de uso é uma delas. A documentação deve comprovar que o IFAV tem uso medicinal contínuo por um período mínimo de 30 anos. Para a comprovação de uso por 30 anos, podem ser apresentados documentos que atestem a utilização no Brasil e/ou em qualquer lugar do mundo.

A indicação de uso relatada na documentação técnico-científica do IFAV precisa ser a mesma solicitada no registro. Outras informações, como dosagem, duração de uso, origem do IFAV e modo de preparo empregado devem ser comparáveis com as condições de uso propostas no registro. Vale ressaltar que a base para a aceitação de um PTF reside no fato de ter sido utilizado em seres humanos, com uma determinada alegação de uso durante um longo período de tempo, e que não existam indicações de ser nocivo em condições normais de uso.

Exemplos de documentos que podem ser utilizados para comprovar o período de uso:

- comprovação de uso contínuo do produto medicinal ou do IFAV no contexto de uma determinada crença cultural. Essa comprovação pode ser feita, mesmo que a tradição de uso tenha se mantido apenas de forma oral, desde que seja apresentado um relatório de opinião especializada (ver item 4.1.1);
- um determinado evento no tempo, mesmo que não haja uma data concreta (p.ex. "usado na época de D. Pedro I para aliviar a tosse");
- o relato em farmacopeias ou outros compêndios expedidos por autoridades sanitárias e/ou governamentais será aceito como prova de uso medicinal. Uma monografia farmacopeica pode fornecer informações relevantes sobre a concentração/tipo de extrato. Normalmente não existem informações sobre indicações terapêuticas, posologia ou segurança nas monografias farmacopeicas, por isso, tais informações devem ser obtidas de outras fontes da época;
- no caso de documentos de agências reguladoras, deve-se atentar para o ano em que o produto foi aprovado para uso humano, a menos que a documentação indique o contrário, o ano de publicação da documentação será aceito como prova de uso medicinal;
- documentos de agências reguladoras internacionais, mostrando que o produto tenha sido aprovado para a mesma finalidade de uso medicinal, podendo possuir diferentes designações, como medicamento fitoterápico (herbal medicinal product), remédio fitoterápico (herbal remedy, remédio herbolario), remédio natural (natural remedy), produto de cura (healing product), fitoterápico tradicional de uma lista nacional (traditional herbal drug on a national list), dentre outros, valem para a comprovação de continuidade de uso para o período que tenha sido comercializado. Deve-se atentar para o ano em que o produto foi aprovado para uso humano, não sendo aceito o uso veterinário;
- estudos de pós-comercialização, relatórios de farmacovigilância nacionais ou de outros países, folhetos publicitários ou de informações sobre o produto, catálogos e estatísticas de venda;

- as edições ou versões anteriores de uma mesma documentação técnico-científica podem ser utilizadas para a comprovação da continuidade de uso;
- referências mencionadas no Anexo III da norma **RDC nº 26/2014**.

O solicitante deve apresentar dados sobre restrições de uso, contraindicações e reações adversas encontradas em documentações técnico-científicas. O maior número de evidências possíveis deve ser fornecido para demonstrar que os benefícios são maiores que os riscos do produto, quando usado de acordo com as recomendações de uso, e assim garantir a segurança do PTF. Em muitos casos, as preocupações de segurança podem ser atenuadas por meio da limitação da dose e/ou duração de uso, adicionando-se restrições de uso, por exemplo, para mulheres grávidas e lactantes. Para isso, a empresa solicitante do registro deve fazer uma ampla revisão dos documentos técnico-científicos listados no Anexo III da **RDC nº 26/2014**, além de outras disponíveis, e incluir as possíveis contraindicações, reações adversas, efeitos colaterais e interações relatadas na embalagem e no folheto informativo.

O tempo de uso deverá ser comprovado para o IFAV na formulação, podendo haver alterações de excipientes, desde que se comprove que essas alterações não promoveram mudanças significativas no perfil cromatográfico do produto. O ativo deve ter a mesma indicação de uso, composição e mesma via de administração do produto que pretende registrar.

Caso a empresa decida modificar a alegação de uso ou incluir outras alegações a um produto anteriormente registrado, deverá comprovar essa informação por meio de documentação técnico-científica, conforme disposto nos art. 22 a 29 da **RDC nº 26/2014** e conforme a **RDC nº 39/2014** que Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.

Nos artigos 24 e 25 da **RDC nº 26/2014** é abordado o número necessário de documentos técnico-científicos, listados no Anexo III da norma, a serem apresentados para a comprovação das informações de uso do PTF. Devem ser apresentadas, no mínimo, três referências diferentes, não sendo permitido realizar a referência cruzada, ou seja, uma referência utilizada na comprovação não pode ter como fonte primária outra referência também usada nessa comprovação. Além disso, todas devem conter a nomenclatura botânica, a parte da planta utilizada, a droga ou o derivado vegetal utilizado, a(s) alegação(ões) de uso e a via de administração pretendida para o PTF.

Deve ser apresentada no mínimo uma referência para comprovar as informações relativas a modo de preparo, concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado vegetal (quando se tratar de derivado), podendo ser uma única referência que contenha todas essas informações ou diferentes referências para cada uma delas, desde que sempre se tratando do mesmo produto que se pretende registrar. A posologia a ser pleiteada para o PTF deve ser baseada em extensa revisão dos documentos técnico-científicos dispostos no Anexo III da **RDC nº 26/2014**, devendo ser selecionada a informação mais frequente dentre as referências encontradas.

Toda documentação técnico-científica utilizada na comprovação do tempo de uso deve ser apresentada na petição de registro acompanhada do sumário que consta neste Guia (anexo D), preenchido pelo solicitante do registro com os dados obtidos das referências apresentadas, na ordem disposta na petição de

registro. O respectivo sumário tem a finalidade de propiciar uma melhor organização da documentação apresentada no relatório de segurança e efetividade.

As empresas podem solicitar a inserção de novas referências ao Anexo III da norma, devendo, para isso, enviar à Anvisa uma cópia da referência que será avaliada pela área técnica.

Quando os documentos técnico-científicas citados no Anexo III forem atualizados, a edição mais atual será a aceita.

Vale ressaltar que toda a documentação técnico-científica utilizada deve obrigatoriamente citar a nomenclatura botânica da espécie vegetal e não apenas o seu nome popular.

A **RDC nº 26/2014** ainda contém uma lista de especificações a serem cumpridas caso o PTF seja obtido de uma das plantas mencionadas em seu Anexo II. Essas especificações precisam ser seguidas quando da solicitação do registro ou notificação.

A Anvisa solicita às empresas, à população e à comunidade científica que informem qualquer dado adicional sobre espécies que julgarem que devam ser inseridas no Anexo I ou II da **RDC nº 26/2014**.

4.1.1 Algumas formas de comprovar o longo histórico de uso

A) Relatório de opinião especializada

No caso da tradição de uso ser mantida oralmente, pode ser apresentado, como parte da documentação de comprovação de continuidade de uso, o relatório de opinião especializada. O relatório deve ser elaborado por um comitê de especialistas e seguir os critérios:

- o comitê de especialistas deve ser formado por, no mínimo, três pessoas;
- pelo menos uma delas deve ter formação na área de etnofarmacologia ou no paradigma de cura relatado para o PTF.
- pelo menos uma das três deve ter qualificação científica, incluindo experiência nos métodos de busca e formação em levantamento etnobotânico; e
- todos os membros do comitê devem informar não ter quaisquer conflitos de interesses.

O relatório deve incluir dados que subsidiem as informações de uso:

- espécie vegetal e parte da planta utilizada;
- derivado vegetal, quando se utilizar o derivado;
- concentração da droga vegetal ou relação droga:derivado;
- alegação(ões) de uso;
- via de administração;
- modo de preparo;
- posologia;
- número de depósito da exsicata do material vegetal a partir do qual é produzido o PTF que se pretende solicitar registro em herbário, na categoria de fiel depositário;
- análise racional/justificativa para o uso da opinião especializada (p. ex.

necessidade de complementar informações não disponíveis na documentação técnico-científica);

- dados de qualificação profissional e de contato de cada membro do comitê de especialistas.

O Relatório de opinião especializada nunca será considerado como única fonte de comprovação de continuidade de uso seguro.

4.1.2 PTF em associação e justificativa da racionalidade

Produtos tradicionais fitoterápicos podem ser registrados em associação. Para isso, devem ser apresentados dados do histórico de uso da associação seguindo-se os requisitos já anteriormente detalhados.

Caso não haja dados da associação em documentação técnico-científica, o solicitante do registro pode tentar a solicitação com dados das espécies em separado, desde que seja garantida a segurança do consumidor, alegações de uso apropriadas, racionalidade da associação e das doses estabelecidas para cada espécie na associação. Para isso, é necessário seguir alguns requisitos:

- PTF em associação são plausíveis se comprovados os requisitos de tempo de uso;
- a função de cada IFAV da associação deve ser clara, levando-se em conta a alegação de uso da associação, o perfil do ativo, sua dosagem e concentração;
- deve-se avaliar a potencialidade das vantagens contra as possíveis desvantagens para determinar se o produto possui os requisitos referentes à segurança e efetividade;
- a documentação a ser apresentada para o PTF em associação deve ser suficiente para justificar a segurança e efetividade da associação e facilitar a seleção das doses de cada IFAV e a proposta de intervalo de dose;
- o efeito aditivo ou sinérgico da alegação de uso da associação deve resultar em um nível de efetividade similar ao das espécies vegetais usadas isoladamente em dose superior às da associação, com um perfil de segurança melhor ou com um nível de efetividade superior ao dos ativos separados com um perfil de segurança aceitável;
- deve ser claramente informado se as espécies vegetais constantes da associação são consideradas IFAV ou excipientes, por exemplo, para melhorar o sabor ou influenciar propriedades físicas do produto. No caso de utilização de espécies vegetais como excipientes em formulações, além de se apresentar justificativa técnica para tal, é necessário comprovar que elas se encontram em concentrações em que não lhes podem ser atribuídas atividades terapêuticas, entendendo-se aqui que estejam em concentração abaixo de 20% da referida como ativa;
- uma associação pode ser considerada racional caso melhore a adesão do paciente à terapia, por exemplo, pela simplificação da posologia;
- as associações podem não ser consideradas racionais se a duração de ação dos IFAV diferirem significativamente. Isso não é necessariamente aplicado quando as associações mostram que são clinicamente válidas apesar das diferenças, por exemplo, se uma espécie vegetal é utilizada para aumentar a absorção de outra ou quando as espécies exercem seus efeitos sucessivamente;
- a inclusão de uma espécie vegetal para conter reações adversas de outra pode

ser justificada, mas somente se a reação adversa é de ocorrência comum à espécie;

- espécies vegetais que possuem um intervalo crítico de sua concentração ou uma janela terapêutica estreita são indesejadas para serem incluídas em associações;

- deve-se explicar qual a contribuição de cada espécie vegetal isolada nas alegações de uso a serem solicitadas para o PTF, demonstrando-se que cada uma contribui para o efeito. O PTF deve ser formulado de modo que a dose e concentração de cada espécie vegetal sejam apropriadas para o uso pretendido.

Quando houver questionamentos se um PTF em associação resulta em um produto com mais riscos potenciais ou que apresente reações adversas mais frequentemente que as espécies vegetais usadas isoladamente, o solicitante do registro deve fornecer evidências clínicas que isso não ocorrerá no uso terapêutico. Tais evidências podem incluir estudos epidemiológicos ou dados de pós-comercialização.

Serão solicitados dados de perfil farmacocinético se o solicitante do registro desejar informar que a associação potencializa a ação dos constituintes. Em caso de problemas de segurança, dados adicionais podem ser necessários.

O art. 29 da RDC nº 26/2014 trata dos casos de PTF em que não há dados de tempo de uso da associação que se deseja registrar. Nesse caso, deve-se apresentar justificativa da racionalidade das matérias-primas vegetais que compõem o produto.

Por exemplo, um produto é composto de ingredientes medicinais X, Y e Z, cujos respectivos usos baseados nas evidências submetidas são os seguintes:

- X é usado como um adjuvante no sono (nos casos de inquietação ou insônia);
- Y é usado como auxiliar no alívio do nervosismo (calmante/sedativo) e como um adjuvante no sono (nos casos de inquietação ou insônia devido ao estresse);
- Z é usado como um sedativo para o alívio do nervosismo.

Baseado nas evidências submetidas, seria aceitável indicar que os ingredientes medicinais X, Y e Z são todos usados pelas suas propriedades sedativas e a combinação é passível para as recomendações de uso: "Usado para o alívio de sintomas de nervosismo leve a moderado".

A associação é considerada racional se as evidências submetidas definirem que cada um dos respectivos ativos é utilizado para aliviar o mesmo sintoma de uma condição específica de saúde (p. ex. a febre associada a um resfriado) ou se auxiliam diferentes sintomas (p. ex. dor de garganta x expectorante) da mesma condição de saúde (p. ex. resfriado). Nesse caso, deve ser um pré-requisito que esses sintomas ocorram regularmente e simultaneamente em intensidade clínica e por um período de tempo relevante. Não será aceito considerar cada sintoma individual como uma indicação para a associação, uma vez que também pode ocorrer em outras doenças e, para o tratamento desse único sintoma, as outras substâncias podem ser irrelevantes. O quadro 17 traz uma lista de verificação para que a empresa solicitante do registro do PTF em associação avalie se todos os documentos técnico-científicos reunidos na petição do registro encontram-se em conformidade para cada uma das matérias-primas vegetais. Não é necessária a submissão dessa lista à Anvisa, pois o intuito dela é auxiliar o solicitante do registro na verificação das evidências submetidas para a comprovação do tempo de uso do PTF.

Quadro 17 - Lista de verificação das documentações técnico-científicas submetidas para a comprovação do tempo de uso do PTF em associação.

Critérios	Matéria-prima vegetal			
	1*	2*	3*	4*
Evidências suficientes têm sido apresentadas para comprovar o tempo de uso de CADA matéria-prima vegetal do produto.				
CADA matéria-prima vegetal do produto acabado é comparável às matérias-primas vegetais identificadas nas evidências.				
A evidência fornecida é adequada para comprovar a segurança de CADA matéria-prima vegetal do produto acabado dentro de todas as populações especiais indicadas.				
A(s) informação(ões) de uso obedecem aos critérios: O produto foi concebido para ser utilizado sem a vigilância de um médico para fins de diagnóstico, de prescrição ou de monitorização Uma via de administração que seja de uso interno ou externo Alegação que não se refira a parâmetros clínicos e ações amplas	(a)			
As evidências incluem informação completa sobre a dose usada na documentação técnico-científica para CADA matéria-prima vegetal do produto.				
As evidências submetidas para CADA matéria-prima vegetal do produto pertencem à mesma via de administração indicada no pedido de registro do produto.				
Uma combinação racional é fornecida e explica a inclusão de cada matéria-prima vegetal do produto acabado.				
As evidências apresentadas são as mesmas que as solicitadas para o produto e as mesmas relatadas no folheto informativo e embalagens.				

* Deve ser inserida uma coluna para cada espécie a ser inserida na associação.

As orientações sobre PTF em associação foram adaptadas do Guia de associações da Comunidade Europeia (EMA, 2006d) e do Guia de segurança e eficácia do Canadá (Canadá, 2012).

4.2 REGISTRO SIMPLIFICADO

O registro simplificado de PTF pode ser realizado por duas opções: por meio da "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado", publicada pela Anvisa, seguindo-se integralmente as especificações ali definidas, ou por meio das monografias de uso tradicional da Comunidade Europeia, que são aquelas que possuem comprovação de segurança e eficácia por meio da tradicionalidade de uso mínimo de 30 anos.

A "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado" brasileira não especifica o solvente utilizado na obtenção do derivado vegetal a ser empregado na produção do produto fitoterápico, como por exemplo, extrato hidroetanólico, no campo "derivado vegetal". Enquanto a lista não especificar tal informação, cabe ao solicitante do registro avaliar as informações técnico-científicas disponíveis, a fim de estabelecer o derivado específico a ser empregado na fabricação do produto.

Quando a empresa optar por utilizar a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado" brasileira, ela poderá desenvolver diferentes formas farmacêuticas, desde que obedeça à padronização dessa lista para cada uma das espécies vegetais. Quando a norma cita dose diária, a via de administração do PTF deve ser a oral; quando cita concentração da forma farmacêutica, o uso deverá ser tópico.

As monografias de fitoterápicos de uso tradicional da Comunidade Europeia são elaboradas pelo Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) da EMA, disponíveis no link: [http://www.ema.europa.eu/pt/medicines/human/CTX/herbal.htm](#), e reúnem informações sobre a composição qualitativa e quantitativa, forma farmacêutica, indicações terapêuticas, posologia e método de administração, contraindicações, cuidados especiais e precauções de uso, interações com outros produtos medicinais e outras formas de interação e efeitos indesejáveis. São cerca de 115 monografias com comprovação de uso tradicional, conforme apresentado no quadro 18.

Quadro 18 (continua) - Lista de monografias de fitoterápicos de uso tradicional do EMA.

Espécie vegetal	Última publicação
<i>Achillea millefolium</i> (flores)	2011
<i>Achillea millefolium</i> (parte aérea)	2011
<i>Aesculus hippocastanum</i> (córtex)	2012
<i>Aesculus hippocastanum</i> (semente)	2009
<i>Agropyron repens</i> (rizoma)	2012
<i>Althaea officinalis</i> (raiz)	2009
<i>Arctium lappa</i> (raiz)	2011
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (folha)	2012
<i>Arnica montana</i> (flor)	CP
<i>Artemisia absinthium</i> (parte aérea)	2009
<i>Avena sativa</i> (fruto)	2008
<i>Avena sativa</i> (parte aérea)	2008
<i>Betula pendula</i> e/ou <i>B. pubescens</i> , seus híbridos (folha)	2007
<i>Calendula officinalis</i> (flores)	2008
<i>Camellia sinensis</i> (folha não fermentada)	CP
<i>Capsella bursa-pastoris</i> (parte aérea)	2011
<i>Centaurium erythraea</i> , <i>C. majus</i> e <i>C. suffruticosum</i> (parte aérea)	2009
<i>Chamaemelum nobile</i> (sin. <i>Anthemis nobilis</i>) (flor)	2012
<i>Cichorium intybus</i> (raiz)	2013
<i>Cinnamomum verum</i> (córtex)	2011
<i>Cynara scolymus</i> (folha)	2011
<i>Cola nitida</i> e suas variedades e <i>C. acuminata</i> (semente)	2012
<i>Commiphora molmol</i> (goma-resina)	2011
<i>Cucurbita pepo</i> (semente)	2013
<i>Curcuma longa</i> (rizoma)	2010

<i>Curcuma xanthorrhiza</i> (rizoma)	CP
<i>Echinacea angustifolia</i> (raiz)	2012
<i>Echinacea pallida</i> (raiz)	2009
<i>Echinacea purpurea</i> (raiz)	2011
<i>Echinacea purpurea</i> (parte aérea fresca)	2008
<i>Eleutherococcus senticosus</i> (raiz)	2008
<i>Equisetum arvense</i> (parte aérea)	2008
<i>Eucalyptus globulus</i> (folha)	2013
<i>Eucalyptus globulus</i> , <i>E. polybractea</i> e <i>E. smithii</i> (óleo essencial da folha)	CP
<i>Filipendula ulmaria</i> (flor)	2011
<i>Filipendula ulmaria</i> (parte aérea)	2011
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (fruto)	2007
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>vulgare</i> (óleo essencial do fruto)	2007
<i>Foeniculum vulgare</i> susp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (fruto)	2007
<i>Fraxinus excelsior</i> ou <i>F. agustifolia</i> , ou seus híbridos ou suas misturas (folha)	2012
<i>Fucus vesiculosus</i>	CP
<i>Fumaria officinalis</i> (parte aérea)	2011
<i>Gentiana lutea</i> (raiz)	2010
<i>Glycyrrhiza glabra</i> e/ou <i>G. inflata</i> e/ou <i>G. uralensis</i> (raiz)	2012
<i>Grindelia robusta</i> , <i>G. squarrosa</i> , <i>G. humilis</i> , <i>G. camporum</i> ou a mistura delas (parte aérea)	2013
<i>Hamamelis virginiana</i> (cortex)	2011
<i>Hamamelis virginiana</i> (folha)	2010
<i>Harpagophytum procumbens</i> e/ou <i>H. zeyheri</i> (raiz)	2008
<i>Hedera helix</i> (folha)	2011
<i>Hypericum perforatum</i> (parte aérea)	2009
<i>Humulus lupulus</i> (flor)	2008
<i>Ilex paraguariensis</i> (folha)	2011
<i>Juglans regia</i> (folha)	2013
<i>Juniperus communis</i> (pseudofruto)	2011
<i>Juniperus communis</i> (óleo essencial do pseudofruto)	2011
<i>Lavandula angustifolia</i> (flor)	2012
<i>Lavandula angustifolia</i> (óleo essencial da flor)	2012
<i>Leonurus cardiaca</i> (parte aérea)	2010
<i>Levisticum officinale</i> (raiz)	2013
<i>Linum usitatissimum</i> (semente)	2006
<i>Marrubium vulgare</i> (parte aérea)	2013
<i>Melaleuca alternifolia</i> , <i>M. linariifolia</i> , <i>M. dissitiflora</i> e/ou outras espécies (óleo essencial dos ramos terminais)	CP
<i>Melilotus officinalis</i> (parte aérea)	2008
<i>Melissa officinalis</i> (folha)	2013
<i>Mentha x piperita</i> (óleo essencial das folhas)	2007
<i>Mentha x piperita</i> (folhas)	2007
<i>Oenothera biennis</i> , <i>O. lamarckiana</i> (óleo fixo das sementes)	2012
<i>Olea europaea</i> (folha)	2012
<i>Ononis spinosa</i> (raiz)	CP
<i>Origanum dictamnus</i> (parte aérea)	2013
<i>Orthosiphon stamineus</i> (folha)	2011
<i>Passiflora incarnata</i> (parte aérea)	2007
<i>Paullinia cupana</i> var. <i>sorbilis</i> (semente)	2013
<i>Panax ginseng</i> (raiz)	CP
<i>Pelargonium sidoides</i> e/ou <i>P. reniforme</i> (raiz)	2013
<i>Peumus boldus</i> (folha)	2009

<i>Phaseolus vulgaris</i> (fruto)	CP
<i>Pimpinella anisum</i> (fruto)	2007
<i>Pimpinella anisum</i> (óleo essencial do fruto)	2007
<i>Plantago lanceolata</i> (folha)	2012
<i>Polypodium vulgare</i> (rizoma)	2008
<i>Potentilla erecta</i> (rizoma)	2011
<i>Primula veris</i> e/ou <i>P. elatior</i> (raiz)	2013
<i>Primula veris</i> e/ou <i>P. elatior</i> (flor)	2013
<i>Quercus robur</i> , <i>Q. petraea</i> e <i>Q. pubescens</i> (córtex)	2011
<i>Ribes nigrum</i> (folha)	2010
<i>Rosmarinus officinalis</i> (folha)	2011
<i>Rosmarinus officinalis</i> (óleo essencial da folha)	2011
<i>Rhodiola rosea</i> (rizoma e raiz)	2012
<i>Rubus idaeus</i> (folha)	CP
<i>Ruscus aculeatus</i> (rizoma)	2008
<i>Salix</i> sp. (incluindo <i>S. purpurea</i> , <i>S. daphnoides</i> , <i>S. fragilis</i>) (córtex)	2009
<i>Salvia officinalis</i> (folha)	2010
<i>Sambucus nigra</i> (flor)	2008
<i>Solidago virgaurea</i> (parte aérea)	2008
<i>Symphytum officinale</i> (raiz)	CP
<i>Syzygium aromaticum</i> (óleo essencial da flor)	2011
<i>Solanum dulcamara</i> (stipities, Woody nightshade stem)	2013
<i>Tanacetum parthenium</i> (parte aérea)	2011
<i>Taraxacum officinale</i> (folha)	2011
<i>Taraxacum officinale</i> (parte aérea e raiz)	2011
<i>Thymus vulgaris</i> , <i>T. zygis</i> (óleo essencial da parte aérea florida)	2010
<i>Thymus vulgaris</i> e/ou <i>T. zygis</i> (parte aérea)	2007
<i>Thymus vulgaris</i> e <i>T. zygis</i> (parte aérea), <i>Primula veris</i> e <i>P. elatior</i> (raiz)	2013
<i>Tilia cordata</i> , <i>T. platyphyllos</i> , <i>T. x vulgaris</i> ou suas misturas (flor)	2012
<i>Trigonella foenumgraecum</i> (semente)	2011
<i>Urtica dioica</i> , <i>U. urens</i> , seus híbridos ou suas misturas (raiz)	2012
<i>Urtica dioica</i> , <i>U. urens</i> ou suas misturas (folha)	2011
<i>Urtica dioica</i> ; <i>U. urens</i> , seus híbridos ou suas misturas (parte aérea)	2008
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz) e <i>Humus lupulus</i> (flor)	2011
<i>Valeriana officinalis</i> (raiz)	2006
<i>Verbascum thapsus</i> , <i>V. densiflorum</i> e <i>V. phlomoides</i> (flor)	2008
<i>Viola tricolor</i> e/ou <i>Viola arvensis</i> e <i>V. vulgaris</i> (parte aérea florida)	2011
<i>Vitex agnus-castus</i> (fruto)	2011
<i>Vitis vinifera</i> (folha)	2011
<i>Zingiber officinale</i> (rizoma)	2012

*Busca realizada em dezembro de 2013; CP - em consulta pública.

As empresas solicitantes do registro simplificado por meio dessas monografias devem estar atentas às constantes atualizações que o HMPC realiza e devem seguir integralmente as especificações ali definidas, devendo atualizar os dados do produto no momento da primeira renovação feita após a atualização da monografia.

Se um produto for registrado por registro simplificado com base na lista de registro simplificado brasileira ou nas monografias de uso tradicional do EMA e a espécie vegetal tida como ativo deixar de constar na lista de registro simplificado brasileira ou a monografia do EMA vier a ser revogada, o detentor do registro terá três meses, a partir da revogação, para apresentar dados adicionais de segurança e efetividade, conforme determina a legislação sanitária, e manter o registro. Esse é o mesmo prazo estabelecido pelo EMA e não pode ser ampliado, considerando-se que uma monografia é revogada quando ocorrerem problemas com a espécie vegetal monografada.

Os fitoterápicos que atualmente estão registrados e que tiveram sua segurança e eficácia

comprovadas por meio do registro simplificado, no momento da renovação deverão se ajustar ao previsto na RDC nº 26/2014 quanto ao registro simplificado, ou seja, se o IFAV manteve-se como registro simplificado de MF, o produto permanecerá como MF, caso o IFAV passou a ser registro simplificado de PTF, o produto deverá enquadrar-se como PTF, fazendo-se as adequações necessárias. Nada impede que a empresa queira apresentar dados adicionais de documentação técnico-científica para que seu produto deixe de ser enquadrado como de registro simplificado.

CONCLUSÃO

Este Guia reúne informações amplas sobre a regulação dos fitoterápicos no Brasil, sendo um material de consulta imprescindível para a população, para os prescritores, para os propagandistas, para os professores e alunos de cursos que tenham a disciplina de Fitoterapia, para as empresas produtoras e seus responsáveis técnicos e, ainda, para os fiscais de vigilância sanitária. Assim, colabora para que os fitoterápicos tenham a qualidade necessária para que sejam utilizados de forma segura e eficaz.

A fitoterapia é um rico recurso terapêutico, disponível em todo o mundo, recomendado pela Organização Mundial de Saúde e inserido no Sistema Único de Saúde brasileiro por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas.

A Anvisa, ao estabelecer as novas normas para fitoterápicos e este Guia, cumpre grande parte do seu compromisso com a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, ajudando a promover o acesso seguro da população brasileira às plantas medicinais e aos fitoterápicos, bem como o seu uso racional.



REFERÊNCIAS

ARRÚA, R.L.D.; VILLALBA Y.P.G.; AMARILLA A. Legislación sobre plantas medicinales y fitoterápicos en Paraguay: una tarea pendiente. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, v. 8, n. 1, p. 12-16, jan. 2009.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002.

Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.

Disponível em: . Acesso em: 1 maio 2013. (2002a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002**. Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado. Disponível em: . Acesso em: 24 jun. 2013. (2002b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 68, de 28 de março de 2003**. Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002**. Disponível em: . Acesso em: 26 jul. 2013. (2003a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm>. Acesso em: 8 nov. 2012. (2003b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 91, de 16 de março de 2004. Guia para realização de alterações, inclusões, notificações e cancelamentos pós registro de fitoterápicos. Disponível em: . Acesso em: 25 jun. 2013. (2004a)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 186, de 27 de julho de 2004**. Dispõe sobre a notificação de drogas ou insumos farmacêuticos com desvios de qualidade comprovados pelas empresas fabricantes de medicamentos, importadoras, fracionadoras, distribuidoras e farmácias. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012. (2004b)

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 204, de 6 de julho de 2005**. Regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA e revoga a RDC nº 349, de 3 de dezembro de 2003.

Disponível em:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0204_06_07_2005.html. Acesso em: 29 out. 2012. (2005a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 249, de 13 de setembro de 2005. Determina aos estabelecimentos fabricantes de produtos intermediários e de insumos farmacêuticos ativos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Intermediários e Insumos Farmacêuticos Ativos. Disponível em: . Acesso em: 14 abr. 2013. (2005b).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Plantas Medicinais e Orientações Gerais para o Cultivo. Brasília: MAPA/SDC, out. 2006. 48 p. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012. (2006c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 199, DE 26 DE OUTUBRO DE 2006**. Institui a notificação simplificada de medicamentos

mediante peticionamento eletrônico. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/061106_RDC199.PDF>. Acesso em: 31
jan 2014. (2006d).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 67, de 8
de outubro de 2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais
e oficinais para uso humano em farmácias. Disponível em: <
<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/segurancadopaciente/documentos/rdcs/RDC%20N%C2%BA%2067-2007.pdf>>. Acesso em: 29 abr. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 87, de
21 de novembro de 2008**. Altera o regulamento técnico sobre as boas práticas de
manipulação em farmácias. Disponível em: . Acesso: 29 abr. 2013. (2008a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 39, de
05 de junho de 2008. Aprova o regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá
outras providências. Disponível em: . Acesso em: 2 maio 2013. (2008b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 81, de 5
de novembro de 2008**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos
Importados para
fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/02dd8800474597549fd3df3fbc4c6735/RDC+no++81+2008.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 30 jan 2014. (2008c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 57, de
17 de novembro de 2009**. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e
dá outras providências. Disponível em: <
<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/101364-57.html>>. Acesso em: 9 abr. 2013.
(2009a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 37, de 6
de julho de 2009**. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras. Disponível em: .
Acesso em: 9 abr. 2013. (2009b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 14, de
31 de março de 2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. 2010.
Disponível em: Acesso em: 30 jul. 2012 (2010a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de
16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos.
Disponível em: . Acesso em: 11 set. 2012. (2010b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 49 de 23
de novembro de 2010. Aprova Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências.
2010. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm >
Acesso em: 25 set. 2012. (2010c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 28, de
28 de junho de 2011**. Altera dispositivos da Resolução de Diretoria Colegiada - **RDC nº
81, de 5 de novembro de 2008**, que aprovou o Regulamento técnico de bens e produtos
importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em: . Acesso em: 10 abr. 2013.
(2011a).

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de
2011. Lei de acesso à informação. Disponível em: . Acesso em: 29 out. 2012. (2011b).

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Guia de validação e
controle de qualidade analítica: fármacos em produtos para alimentação e medicamentos
veterinários / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa
Agropecuária. - Brasília: Mapa/ACS, 2011. 72 p. Disponível em:

http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/Aniamal/Laborat%C3%B3rios/RCA/Guia%20de%20valida%C3%A7%C3%A3o%20e%20controle%20de%20qualidade%20analitica.pdf . Acesso em: 14 abr. 2013. (2011c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 24, de 14 de junho de 2011**. Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos. Disponível em: Acesso em: 11 set. 2012 (2011d).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2011. 126p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/Formulario_de_Fitoterapicos_da_Farmacopeia_Brasileira.pdf>. Acesso em: 03 de set. 2013. (2011e).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 64, de 28 de dezembro de 2012**. Publica a Lista das Denominações Comuns Brasileiras - DCB da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: . Acesso: 29 de abr. 2013. (2012a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 63, de 28 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre as regras utilizadas para a nomenclatura das Denominações Comuns Brasileiras - DCB. Disponível em: . Acesso em: 29 abr. 2013. (2012b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **IN nº 5, de 28 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre os procedimentos para solicitar a inclusão, alteração ou exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB. Disponível em: . Acesso em: 29 abr. 2013. (2012c).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 13, de 14 de março de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2013. Disponível em: . Acesso em: 9 abr. 2013 (2013a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 14, de 14 de março de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal. 2013. Disponível em: . Acesso em: 9 abr. 2013. (2013b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 18, de 3 de abril de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: . Acesso em: 29 abr. 2013. (2013c).

BRASIL. Consolidado de normas da Coordenação de Fitoterápicos, Dinamizados e Notificados. Versão IV. 2013. Disponível em: . Acesso em: 2 maio 2013 (2013d).

BRASIL. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Versão II. 2013. Disponível em: . Acesso em: 17 ago. 2013 (2013e)

BRASIL. Dispõe sobre a alteração da **RDC 64/2012**, pela inclusão, retificação e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. Disponível em: <

http://www.abiquifi.org.br/legislacao/do/do2014/DOU_13_01_2014.pdf>. Acesso em: 09 jun. 2014 (2014)

CANADA. Good practices for plant identification for the herbal industry. Agriculture and Agri-Food Canada (AAFC). fev. 2004. 50 p. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012.

CANADA. Evidence for safety and efficacy of finished natural health products. Health Canada; 2006. Disponível em: Acesso em 18 set. 2012. CANADA. Draft: Pathway for licensing natural health products used as traditional medicines. 2012. Disponível em: <http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/natur/consult_tradit-eng.pdf>.

Acesso em: 16 out. 2012.

CARVALHO, A.C.B. Plantas medicinais e fitoterápicos: Regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. 2011. 318 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

COMMISSION SFSTP, et al. Impuretés des drogues végétales, préparations à base de drogues végétales et médicaments à base de plantes II. Mycotoxines. STP Pharma Pratiques, v. 17, n. 4, p. 209-225, jul.-ago. 2007.

EMA. Guideline on good agricultural and collection practice for Starting materials of herbal origin. 2006. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012. (2006a).

EMA. Public statement on the interpretation of the term 'external use' for use in the field of traditional herbal medicinal products. Maio 2006. Disponível em: <
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500017165.pdf>. Acesso em: 24 out. 2012 (2006b).

EMA. Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for Traditional herbal medicinal products / substances / preparations. 2006. Disponível em: . Acesso em: 10 abr. 2013. (2006c).

EMA. Guideline on the clinical assessment of fixed combinations of herbal substances/herbal preparations. 2006. Disponível em: . Acesso em: 8 maio 2013. (2006d).

EMA: Guideline on quality combination Herbal medicinal products/Traditional herbal medicinal products, 2008. Disponível em: . Acesso em: 14 jan. 2009.

EMA. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations. 2010. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100375.pdf>. Acesso em: 7 jan. 2010.

EMA. Reflection paper on markers used for quantitative and qualitative analysis of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products. 2008. Disponível em: <
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003196.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2012.

EMA. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. 2011. Disponível em: Acesso em 20 set. 2012. (2011b).

FALKENBERG, M.B.; SANTOS, R.I.; SIMÕES, C.M.O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C. M. O et al. (Org.). Farmacognosia da planta ao medicamento. 6 Ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. p. 229-246.

FARIAS, M.R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O et al. (Org.). Farmacognosia da planta ao medicamento. 6 Ed., Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010. p. 263-288

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. Revista Visa em debate: sociedade, ciência e tecnologia. 2013, v. 1, n. 2, p. 2-15. Disponível em: . Acesso em: 31 maio 2013.

GIL, E.S.; MONTAVÃO, E.V.; BATISTIA-FILHO, R.O.P. Validação de processos. In: GIL, E. S. (Org.). Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 43-58.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. Química Nova, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

MATOS, F.J.A. Introdução à fitoquímica experimental. 2ª ed. Fortaleza: Edições UFC,

1997. 141 p.

MAIA, J.T.L.S. et al. Uma leitura sobre a perspectiva do cultivo consorciado. Revista Unimontes Científica, v. 12 n. 1/2, jan.-dez. 2010.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M.K. Produção de drogas. In: _____. Farmacognosia. São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p.5-22.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G. Fitoterapia. In: _____. (Org.). Fundamentos de farmacobotânica e de morfologia vegetal. 3ª Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009. p. 197-204.

OLIVEIRA, F.; RITTO, J.L.A.; AKISUE, G.; BACCHI, E.M. Fundamentos de cromatografia aplicada a fitoterápicos. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. 145 p.

OMS. Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales. Ginebra, 2003. 79 p. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012.

OMS. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. 2007. 105p. Disponível em: . Acesso em: 11 jan. 2013.

PERFEITO, J.P.S. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: uma avaliação da situação atual e das razões de indeferimento. 2012. 162 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2012.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. Análise da qualidade microbiana de produtos estéreis. In: _____. (Org.). Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 3ª Ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010. p. 181-242.

RATNADASS, A.; FERNANDES, P.; AVELINO, J.; HABIB, R. Plant species diversity for sustainable management of crop pests and diseases in agroecosystems: a review. Agronomy for sustainable development, v. 32, n. 1, p. 273-303, 2012.

SANTOS, L.; MARIN, S.; SANCHIS, V.; RAMOS, A. J. Mycotoxin in Medicinal/Aromatic Herbs - a Review. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, v. 12, n. 2, p. 119-142, mar. 2013.

SILVEIRA, D.; BARA, M.T.; FISCHER, D.C.H. Controle de Qualidade de Fitoterápicos. In: GIL, E. S. (Org.). Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. Ed., São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 295-348.

TGA. Questions & answers for the identification of herbal extracts. 25 maio 2004. Disponível em: . Acesso em: 1 out. 2010.

TGA. Starting material analytical procedure validation for Complementary Medicines. Mar. 2006. Disponível em: . Acesso em: 19 out. 2012. (2006a).

TGA. Finished product (medicine) analytical procedure validations for Complementary Medicines. Mar. 2006. Disponível em: . Acesso em: 19 out. 2012. (2006b).

TGA. Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM). Part III: Evaluation of complementary medicines (ARGCM). Versão 4.2. Ago. 2011. Disponível em: < <http://www.tga.gov.au/pdf/cm-argcm-p3.pdf> > Acesso em: 16 set. 2012. (2011a).

TGA. Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines. fev. 2011. Disponível em: . Acesso em: 1 out. 2012. (2011b)

TGA. Guidelines for levels and kinds of evidence to support indications and claims. for non-registerable medicines, including complementary medicines, and other listable medicines. Versão 1.1, abr. 2011. Disponível em: Acesso em: 18 set. 2012. (2011c).

USA. Good Agricultural and Collection Practice for Herbal Raw Materials. American Herbal Products Association-American Herbal Pharmacopoeia (AHPA-AHP), dez. 2006. 32 p. Disponível em: . Acesso em: 8 nov. 2012.

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis - a thin layer chromatography atlas. Berlin-Heidelberg: Ed. Springer, 2 ed., 2009. 384 p.

GLOSSÁRIO

Para entendimento deste Guia e para o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, adotam-se os seguintes termos:

Acessório: complemento destinado a dosar, conduzir ou executar a administração da forma farmacêutica ao paciente. Comercializado dentro da embalagem secundária, junto com o medicamento e sem o contato direto com a forma farmacêutica (conforme **RDC nº 31/2010**).

Agrotóxicos e afins: produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (conforme Decreto nº 4.074/2002).

Alcoolatura: é a forma farmacêutica obtida pela ação dissolvente do álcool sobre uma ou várias partes vegetais frescas, por maceração. Via de regra é preparada de modo a promover a extração de 50 g da planta para obter 100 mL do alcoolato (conforme Oliveira; Akisue, 2009).

Auditoria: processo sistemático, independente e documentado para avaliar a extensão do atendimento a requisitos especificados (conforme **RDC nº 11/2012**).

Autorização de funcionamento de empresa: ato privativo do órgão ou da entidade competente do Ministério da Saúde, incumbido da vigilância sanitária dos medicamentos, contendo permissão para que as empresas exerçam as atividades sob regime de vigilância sanitária, instituído pela **Lei nº 6.360/1976**, mediante comprovação de requisitos técnicos e administrativos específicos (conforme **Lei nº 6.360/1976**).

Banho de assento: imersão em água morna, na posição sentada, cobrindo apenas as nádegas e o quadril geralmente em bacia ou em louça sanitária apropriada.

Bochecho: é a agitação de infuso, decocto ou macerado na boca, fazendo com movimentos da bochecha, não devendo ser engolido o líquido ao final (conforme FFFB).

Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle: documento emitido pela autoridade sanitária federal declarando que o estabelecimento licenciado cumpre com os requisitos de boas práticas de fabricação e controle.

Chá medicinal: é a droga vegetal com fins medicinais a ser preparada por meio de infusão, decocção ou maceração em água pelo consumidor (conforme **RDC nº 26/2014**).

Compressa: é uma forma de tratamento que consiste em colocar, sobre o lugar lesionado, um pano ou gaze limpa e umedecida com um infuso ou decocto, frio ou aquecido, dependendo da indicação de uso).

Comunicado Especial (CE): documento de caráter autorizador, emitido pela ANVISA, por meio da Coordenação de Pesquisas e Ensaio Clínicos da Gerência de Pesquisas, Ensaio Clínicos, Medicamentos Biológicos e Novos (GPBEN), necessário para a execução de um determinado protocolo de pesquisa no Brasil e, quando aplicável, a solicitação de Licenciamento de Importação do(s) produto(s) necessário(s) para a condução da pesquisa (conforme **RDC nº 39/2008**).

Contaminantes: são impurezas indesejadas de natureza química, microbiológica ou de corpos estranhos, introduzidos nas matérias-primas ou produtos intermediários durante a

produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte (conforme RDC nº 55/2010).

Controle biológico: é um método alternativo à análise quantitativa do(s) marcador(es), baseado na avaliação da atividade biológica proposta para o fitocomplexo (conforme Carvalho 2011 modificado e monografia da Farmacopeia Chinesa).

Controle de qualidade: é o conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade (conforme FB 5).

Controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo (conforme RDC nº 17/2010).

Corantes: são substâncias adicionais aos medicamentos, com o efeito de lhes conferir cor, e, em determinados tipos de cosméticos, transferi-la para a superfície cutânea e anexos da pele. Deve-se observar a legislação Federal e as resoluções editadas pela Anvisa para seu uso (conforme FNFB, adaptado).

Data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação (conforme RDC nº 17/2010).

Decocção: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água (conforme RDC nº 26/2014).

Denominação comum brasileira (DCB): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária, (Lei n.º 9.787/1999; Decreto n.º 3.961/2001; Resolução - RDC n.º 84/2002). Atualmente, com o advento do registro eletrônico, adquiriu uma concepção mais ampla e inclui também a denominação de insumos inativos, soros hiperimunes e vacinas, radiofármacos, plantas medicinais, substâncias homeopáticas e biológicas. (conforme site FB, acesso em 30/01/2014)

Denominação Comum Internacional (DCI): é a denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo, recomendada na Organização Mundial de Saúde (conforme FB 5).

Derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal fresca ou da droga vegetal, que contenha as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, podendo ocorrer na forma de extrato, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (conforme RDC nº 26/2014).

Documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais, a exemplo das farmacopeias reconhecidas pela Anvisa (conforme RDC nº 26/2014).

Doença de baixa gravidade: doença auto-limitante, de evolução benigna, que pode ser tratada sem acompanhamento médico (conforme RDC nº 26/2014).

Dossiê completo: é o conjunto total de documentos apresentados à Anvisa para demonstração dos atributos de qualidade, segurança e eficácia de um medicamento. Esse dossiê é composto pela caracterização completa do produto e descrição detalhada do processo produtivo, demonstrando a consistência na manufatura do medicamento, além de substanciais evidências de segurança e eficácia, demonstradas por meio de estudos não-

clínicos e clínicos para MF e por meio do uso tradicional para PTF (conforme RDC nº 55/2010 adaptado).

Droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (conforme RDC nº 26/2014).

Embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos (conforme RDC nº 71/2009).

Empresa produtora: empresa que possui pessoal capacitado, instalações e equipamentos necessários para realizar todas as operações que conduzem à obtenção de produtos farmacêuticos em suas distintas formas farmacêuticas.

Ensaio clínico: qualquer pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais (conforme PNM, 2001).

Espécie: Gênero + epíteto específico.

Especificação: documento que descreve, em detalhes, os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade (conforme RDC nº 17/2010).

Excipiente: substância adicionada ao medicamento com a finalidade de prevenir alterações, corrigir e/ou melhorar as características organolépticas, biofarmacotécnicas e tecnológicas do medicamento (conforme RDC nº 24/2011).

Exigência: é um recurso a ser utilizado pelo Sistema de Vigilância Sanitária, dirigido às empresas, para solicitar complementação de dados para uma melhor avaliação do processo em estudo e adequação à legislação vigente (conforme RDC nº 23/2000).

Exsudato: material produzido pelas plantas, associado à sua seiva, excretado de forma natural ou provocada, como látex, resinas, óleos-resinas e gomas (conforme IN nº 17/2009).

Extrato: é a preparação de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtida a partir de material animal ou vegetal. O material utilizado na preparação de extratos pode sofrer tratamento preliminar, tais como inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento. O extrato é preparado por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado (conforme FB 5 e FFFB).

Extrato fluido: é a preparação líquida obtida de drogas vegetais por extração com líquido apropriado ou por dissolução do extrato seco correspondente, em que, exceto quando indicado de maneira diferente, uma parte do extrato, em massa ou volume, corresponde a uma parte, em massa, da droga seca utilizada na sua preparação. Se necessário, os extratos fluidos podem ser padronizados em termos de concentração do solvente, teor de constituintes ou de resíduo seco. Se necessário, podem ser adicionados conservantes inibidores do crescimento microbiano.

Devem apresentar teor de princípios ativos e resíduos secos prescritos nas respectivas monografias (conforme FB 5, FFFB adaptado).

Extrato seco: é a preparação sólida obtida por evaporação do solvente utilizado na sua preparação. Apresenta, no mínimo, 95% de resíduo seco, calculado como porcentagem de massa. Podem ser adicionados de materiais inertes adequados. Os extratos secos padronizados têm o teor de seus constituintes ajustado pela adição de materiais inertes adequados ou pela adição de extratos secos obtidos com o mesmo fármaco utilizado na

preparação (conforme FB 5).

Fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados (conforme RDC nº 17/2010).

Fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente (conforme RDC nº 17/2010).

Farmacopeia: Código Oficial Farmacêutico do país, onde estão estabelecidos os critérios de qualidade dos medicamentos em uso, tanto manipulados quanto industrializados, compondo o conjunto de normas e monografias de farmacocômicos estabelecidos para o país (conforme FFFB).

Farmacovigilância: identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (conforme PNM, 2001 e PNPMF, 2006).

Fitocomplexo: conjunto de todas as substâncias, originadas do metabolismo primário ou secundário, responsáveis, em conjunto, pelos efeitos biológicos de uma planta medicinal ou de seus derivados (conforme RDC nº 26/2014).

Fitoterápico: produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal (conforme RDC nº 26/2014).

Folheto informativo: folheto que acompanha os produtos tradicionais fitoterápicos contendo informações de composição e uso do produto para instruir o consumidor (conforme RDC nº 26/2014).

Forma farmacêutica: é o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração (conforme FB 5 e vocabulário controlado Anvisa 2011).

Gargarejo: agitação de infuso, decocto ou maceração na garganta pelo ar que se expele da laringe, não devendo ser engolido o líquido ao final (conforme FFFB).

Inalação: administração de produto pela inspiração (nasal ou oral) de vapores pelo trato respiratório (conforme FFFB).

Infusão: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste em verter água potável fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água (conforme RDC nº 26/2014).

Inspeção sanitária na indústria: é o procedimento da fiscalização efetuado pela autoridade sanitária na unidade fabril, para verificar o cumprimento da legislação vigente (conforme RDC nº 23/2000).

Instrução Normativa (IN): ato que expressa decisão de caráter normativo da Diretoria Colegiada, para fins de detalhamento de regras e procedimentos de alcance externo estabelecidos em Resolução de Diretoria Colegiada (conforme Portaria nº 650/2014).

Insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV): é a matéria-prima ativa vegetal, ou seja, a droga ou o derivado vegetal, utilizada no processo de fabricação de um fitoterápico

(conforme RDC nº 26/2014).

Laboratório oficial: laboratório do Ministério da Saúde ou congêneres da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio ou credenciamento, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos (conforme PNPMF, 2006).

Laboratório habilitado na Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS): laboratórios analíticos, públicos ou privados, habilitados pela Anvisa, capazes de oferecer serviços de interesse sanitário com qualidade, confiabilidade, segurança e rastreabilidade (conforme RDC nº 12/2012).

Licença de funcionamento/licença sanitária/alvará sanitário: documento expedido pelo órgão de vigilância sanitária Estadual, Municipal ou do Distrito Federal, que autoriza o funcionamento de estabelecimentos que realizam atividades sob regime de vigilância sanitária (conforme RDC nº 11/2012).

Líquido extrator: líquido ou mistura de líquidos tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados para retirar da forma mais seletiva possível as substâncias ou fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca (conforme RDC nº 14/2013).

Lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade (conforme RDC nº 17/2010).

Maceração com água: preparação, destinada a ser feita pelo consumidor, que consiste no contato da droga vegetal com água potável, a temperatura ambiente, por tempo determinado, específico para cada droga vegetal. Método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento (conforme RDC nº 26/2014).

Marcador: substância ou classe de substâncias (ex.: alcaloides, flavonoides, ácidos graxos, etc.) utilizada como referência no controle da qualidade da matéria-prima vegetal e do fitoterápico, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico. O marcador pode ser do tipo ativo, quando relacionado com a atividade terapêutica do fitocomplexo, ou analítico, quando não demonstrada, até o momento, sua relação com a atividade terapêutica do fitocomplexo (conforme RDC nº 26/2014).

Matéria-prima vegetal: compreende a planta medicinal, a droga vegetal ou o derivado vegetal (conforme RDC nº 26/2014).

Medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (conforme RDC nº 17/2010).

Medicamento fitoterápico (MF): medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. É caracterizado pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela constância de sua qualidade. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (conforme RDC nº 26/2014).

Nomenclatura botânica: espécie (gênero + epíteto específico) (conforme RDC nº 26/2014).

Nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável, e família (conforme RDC nº 26/2014).

Notificação: prévia comunicação à Anvisa informando se pretende fabricar, importar e comercializar produtos tradicionais fitoterápicos (conforme RDC nº 26/2014).

Número do Lote: combinação definida de números e/ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise

correspondentes, entre outros (conforme RDC nº 17/2010).

Óleo essencial ou volátil: produto volátil de origem vegetal obtido por processo físico (destilação por arraste com vapor de água, destilação a pressão reduzida ou outro método adequado). Os óleos essenciais podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados. Entende-se por retificados, os produtos que tenham sido submetidos a um processo de destilação fracionada para concentrar determinados componentes; por concentrados, os que tenham sido parcialmente desterpenados; por desterpenados, aqueles dos quais tenha sido retirada a quase totalidade dos terpenos (conforme RDC nº 2/2007).

Óleo fixo: produto não volátil de origem vegetal, geralmente obtido a partir de sementes, pela compressão ou extração com solventes apolares, como hexano. Os óleos fixos são compostos de lipídeos ou carboidratos lipossolúveis e são propensos a tornarem-se rançosos pela oxidação (conforme TGA, 1999).

Opoterápico: preparação obtida a partir de glândulas, tecidos, outros órgãos e secreções animais destinada a fim terapêutico ou medicinal (conforme RDC nº 24/2011).

Parecer: ato que expressa opinião baseada em análise de caráter técnico, jurídico ou administrativo, sobre matéria específica em apreciação pela Agência (conforme Portaria nº 650/2014).

Perfil cromatográfico: padrão cromatográfico de constituintes característicos, obtido em condições definidas, que possibilite a identificação da espécie vegetal em estudo e a diferenciação de outras espécies (conforme RDC nº 26/2014).

Pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade (conforme RDC nº 17/2010).

Planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos (conforme RDC nº 26/2014).

Populações especiais: subgrupos de populações que apresentam características especiais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do fitoterápico, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, portadores de doença celíaca, imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado fitoterápico (conforme RDC nº 47/2009 adaptado).

Prazo de validade: é o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentada nos estudos de estabilidade específicos. O prazo de validade deverá ser indicado nas embalagens primárias e secundárias. Quando indicar mês e ano, entende-se como vencimento do prazo o último dia desse mês. As condições especificadas, pelo fabricante, de armazenamento e transporte devem ser mantidas (conforme FB 5 e FNFB).

Produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado (conforme RDC nº 17/2010).

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem (conforme RDC nº 17/2010).

Produto acabado: Produto que tenha passado por todas as fases de produção e acondicionamento, pronto para venda (conforme Decreto nº 3.961/2001).

Produto acabado ou terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final (conforme RDC nº 17/2010, adaptado).

Produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel (conforme RDC nº 17/2010).

Produto tradicional fitoterápico: aquele obtido com emprego exclusivo de matérias-primas

vegetais, cuja segurança e efetividade seja alicerçada no longo histórico de utilização demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário e que seja caracterizado pela constância de sua qualidade (conforme RDC nº 26/2014).

Protocolo de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se define o plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, cronograma, características do lote a ser submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento (conforme RDC nº 26/2014).

Rasura: droga vegetal seca e seccionada, de granulometria definida, com diâmetro acima de 0,315 mm, destinada a chás medicinais como infusos, decoctos ou macerações (conforme vocabulário controlado Anvisa 2011b).

Reação indesejada: qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após o uso de um determinado produto em quantidades normalmente utilizadas pelo ser humano.

Registro: instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia 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 (Decreto nº 3.961/2001).

Relação "droga vegetal: derivado vegetal": expressão que define a relação entre uma quantidade de droga vegetal e a respectiva quantidade de derivado vegetal obtida. O valor é dado como um primeiro número, fixo ou na forma de um intervalo, correspondente à quantidade de droga utilizada, seguido de dois pontos (:) e, depois desses, o número correspondente à quantidade obtida de derivado vegetal (conforme RDC nº 26/2014).

Relatório de estudo de estabilidade: documento por meio do qual se apresentam os resultados do plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, características do lote que foi submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento (conforme RDC nº 26/2014).

Resolução (RE): Resolução (RE): ato que expressa decisão administrativa para fins autorizativos, homologatórios, certificatórios, cancelatórios, de interdição e de imposição de penalidades previstas na legislação sanitária e afim (conforme Portaria nº 650/2014).

Resolução de Diretoria Colegiada (RDC): ato que expressa decisão colegiada para edição de normas sobre matérias de competência da Agência, com previsão de sanções em caso de descumprimento (conforme Portaria nº 650/2014).

Responsável técnico: a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país (conforme RDC nº 17/2010).

Restrição de uso: limitação de uso de um fitoterápico quanto à população alvo, podendo ser para uso pediátrico, para uso adulto ou para uso adulto e pediátrico (conforme RDC nº 71/2009 adaptado).

Rótulo: é a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, a pressão ou autoadesiva, aplicada diretamente sobre recipientes; invólucros; envoltórios; cartuchos; ou qualquer outro protetor de embalagem, externo ou interno, não podendo ser removido ou alterado durante o uso do produto e durante o seu transporte, ou seu armazenamento. A confecção dos rótulos deverá obedecer às normas vigentes do órgão federal de Vigilância Sanitária (conforme FFFB e FB 5).

Sistema Braille: processo de leitura e escrita em relevo, com base em 64 (sessenta e quatro) símbolos resultantes da combinação de 6 (seis) pontos, dispostos em duas colunas

de 3 (três) pontos (conforme RDC nº 71/2009).

Tintura: preparação alcoólica ou hidroalcoólica resultante da extração de drogas vegetais ou da diluição dos respectivos extratos. É classificada em simples e composta, conforme preparada com uma ou mais matérias-primas. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, 10 mL de tintura simples correspondem a 1 g de droga vegetal (conforme FFFB e FB 5).

Titular do registro: pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele, responsável pelo produto até o consumidor final.

Uso tradicional: aquele alicerçado no longo histórico de utilização no ser humano demonstrado em documentação técnico-científica, sem evidências conhecidas ou informadas de risco à saúde do usuário (conforme RDC nº 26/2014).

Validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados (conforme RDC nº 17/2010).

Via de administração: é o local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado (conforme vocabulário controlado Anvisa 2011b).

Xarope: forma farmacêutica aquosa caracterizada pela alta viscosidade, que apresenta, no mínimo, 45% (p/p) de sacarose ou outros açúcares na sua composição. Os xaropes geralmente contêm agentes flavorizantes. Quando não se destina ao consumo imediato, deve ser adicionado de conservadores antimicrobianos autorizados (conforme FFFB).

Anexo A - Modelo de ficha de informações agronômicas para o IFAV.

1. Nome do fornecedor/ produtor: _____
 2. Endereço do fornecedor/ produtor: _____
 Inscrição no IBAMA: _____
 CEP: _____ Município/Estado: _____
 (DDD)/Tel./fax: _____

3. **Espécie: nome popular:** _____ **nome científico:** _____
 nome do cultivar, quando aplicável: _____
 nome do quimiotipo, quando aplicável: _____

4. **Data de coleta/colheita:** ___/___/___ 5. **Horário da coleta/colheita:** ___ h
 5. **Local da coleta/colheita (Município-Estado):** _____
 6. Local da coleta georreferenciado (altitude-longitude): _____
 7. Condições climáticas durante coleta/colheita: ___ ensolarado ___ nublado ___ garoa ___ outros
 8. Procedimento de coleta/colheita: ___ manual ___ mecanizado

9. **Parte colhida:** ___ raízes ___ hastes/ramos ___ folhas ___ cascas da parte subterrânea
 ___ flores ___ frutos ___ sementes ___ cascas da parte aérea

10. Fase de desenvolvimento da planta: ___ vegetativo ___ floração
 ___ frutificação ___ maturação

11. Solo: ___ argiloso ___ médio ___ arenoso
 12. Solo com possibilidade de contaminação radioativa? ___ sim ___ não

13. **Planta:** ___ cultivada ___ espontânea

14. Se a planta for obtida por cultivo, responder os itens seguintes (14-):
 Safra: _____ Talhão nº: _____ Colheita nº: _____
 Início da colheita: ___/___/___ Hora: ___ h; Término da colheita: ___/___/___ Hora: ___ h

15. Data e resultado da última análise de solo: ___/___/___ (mencione unidade)
 pH= _____ C(M.O.)%= _____ P= _____
 K= _____ Ca+Mg= _____ V%= _____

16. Data e quantidade do calcário aplicado na última calagem: ___/___/___ quant.: _____ t/ha
 17. Tipo, quantidade e data da última adubação:

Tipo	Quantidade	t/ha	Data

18. Área irrigada: ___ sim ___ não 19. Origem da água (anexar resultado da análise): _____
 20. Condições de luminosidade: ___ sem tela de sombreamento ___ com tela de sombreamento. Qual a porcentagem de sombreamento da tela? ___ %
 21. O cultivo da planta foi consorciado? ___ não ___ sim. Quais as culturas utilizadas? _____
 22. **Utilização de agrotóxicos e afins?** ___ não ___ sim. Qual(is)? _____
 23. Ocorrência de pragas e doenças:

Nome da praga/doença	Parte atacada	Método de controle

24. **Prazo de validade:** _____ 25. Condições de armazenagem: _____
 26. Número e tamanho do lote: _____ kg (_____ sacos/caixas de _____ kg)
 27. Observações/Informações complementares: _____

Data: ___/___/___

Assinatura do responsável

As informações destacadas em negrito são as consideradas obrigatórias, sendo todas as outras opcionais.

Fonte: BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Desenvolvimento. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de plantas medicinais, aromáticas e condimentares. Plantas Medicinais e Orientações Gerais para o Cultivo. Brasília: MAPA, out. 2006. 48 p. ADAPTADO.

Anexo C - Modelo de Formulário de Petição (FP) 2.

Ministério da Saúde Agência Nacional de Vigilância Sanitária Sistema de Informações de Vigilância Sanitária Formulário de Petição – 2		A Identificação do documento(Usado órgão de V.S.)	
B Número do Processo Origem		Protocolo (Dia / Mês / Ano)	Número de apresentações Anexos
01		02	21
G Importante As Petições relacionadas aos procedimentos automáticos e sumaríssimo somente serão deferidas caso não dependam do deferimento de petições vinculadas a outros procedimentos (sumário ou especial)			
H Assuntos da Petição (Códigos e Descrição)			
01		02	
03		04	
I Dados do Fabricante			
Fabricante		Número Autorização / Cadastro	
22		23	
Município de Fabricação		U.F. de Fabricação	Código do Município
24		25	26
J Dados de Apresentação		28 Destinação do Produto	
Número de Registro		1 Institucional	2 Indust./Profissional
27		3 Comercial	4 Restrito a Hospitais
Tempo de validade			
29		1 Dias ou	2 Meses
		3 Anos	
Nome do Produto			
30			
Complemento do Nome ou Marca		No. Da Apres. na fórmula	
31		32	
Apresentação do Produto			
33			
Forma Física / Farmacêutica			
34			
Restrição de Uso / Venda		Cuidados de Conservação	
35		36	
Acondicionamento / Embalagem Primária		Embalagem Externa	
37		38	

L Termo de Responsabilidade	
Assumimos, civil e criminalmente, inteira responsabilidade pela veracidade das informações aqui apresentadas (inclusive pela descrição dos componentes da fórmula e das apresentações em anexo), bem assim pela Qualidade do Produto (incluindo-se nos casos cabíveis, sua esterilidade e ou apirogenicidade) cujo cadastramento ou registro, ou as modificações deste, tenhamos solicitado através desta petição.	
Ass. Responsável Legal Carimbo com os dados legíveis	Ass. Responsável Técnico Carimbo com os dados legíveis
M Uso do órgão de Vigilância Sanitária	

Anexo D - Sumário para apresentação de documentação técnico-científica do relatório de segurança e eficácia/efetividade submetido à Anvisa.

Indicação/ Alegação de uso	Referência da documentação técnico-científica submetida					Tipo de evidência (indicar se evidência científica ou de tempo de utilização)	Matéria-prima utilizada (parte da planta utilizada e modo de preparo)	Dosagem (para cada indicação informar a dosagem diária comprovada pela evidência)	População de pacientes/ Características (doenças/condição, idade do grupo, sexo, etnia, número de envolvidos no estudo, etc)	Design do estudo (p. ex. estudo controlado randomizado placebo duplo cego, informações <i>in vitro</i> , estudo coorte, estudo caso controle)	Resumo dos resultados encontrados (para evidência de tempo de uso incluir suficiente informação para demonstrar a relevância, para evidência científica incluir detalhes como força da evidência (ex. valor de P), as conclusões, qualquer deficiências, etc)
	Autor (es)	Título (p. ex. título de artigos, livros)	Detalhes da publicação (p. ex. título do jornal, editora do livro)	Ano (ano da publicação)	Tipo (p. ex. monografia, metanálise, revisão, artigo original de pesquisa)						
Indicação 1											
Indicação 2											
Indicação 3 etc											

Anexo E - Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade acelerada

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA		
		INÍCIO	3º MÊS	6º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	--	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	--	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	--	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	--	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	--	X
Clareza em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	--	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	--	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	--	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	--	X

TODAS AS TABELAS DE ESTABILIDADE DEVEM VIR ACOMPANHADAS DAS INFORMAÇÕES:

Nome do produto:

Lote do produto:

Data de fabricação:

Especificação embalagem primária:

Fabricante da matéria-prima ativa vegetal:

Lote da matéria-prima ativa vegetal:

Anexo E - Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade de longa duração

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA						
		INÍCIO	3º MÊS	6º MÊS	9º MÊS	12º MÊS	18º MÊS	24º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	--	--	--	--	--	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	--	--	--	--	--	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X	X	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X	X	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X	X	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Clareza em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	--	--	--	--	--	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	--	--	--	--	--	X

^A Considerando um prazo de validade de 24 meses.

Anexo E - Tempos em que devem ser realizados os testes de estudo de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento

Estudo de estabilidade de acompanhamento

TESTES	ESPECIFICAÇÃO	DATA		
		INÍCIO	12º MÊS	24º MÊS
Aspecto	Aparência, cor, odor, sabor...	X	X	X
Perfil cromatográfico	Descrição	X	X	X
Teor do marcador	Faixa aprovada	X	X	X
Desintegração (sólidos)	Tempo aprovado	X	X	X
Umidade (sólidos)	Limite aprovado	X	X	X
Dureza (sólidos)	Limite aprovado	X	X	X
pH (líquidos e semissólidos)	Faixa aprovada	X	X	X
Sedimentação pós- agitação (suspensões)	Valor aprovado	X	X	X
Claridade em soluções (líquidos)	Aspecto aprovado	X	X	X
Separação de fases (emulsões e cremes)	Aspecto aprovado	X	X	X
Perda de peso (base aquosa)	Limite aprovado	X	X	X
Contaminantes microbiológicos	Limite aprovado ou ausência, a depender do patógeno	X	X	X

^A Considerando um prazo de validade de 24 meses.

X: período em que o ensaio deve ser realizado; --: período em que o ensaio não necessita ser realizado.

*Geralmente, o peso médio é utilizado no cálculo do teor do marcador, portanto, este deve ser considerado no estudo de estabilidade.

[Retornar ao Índice](#)

INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 05, DE 18 DE JUNHO DE 2014

DOU DE 20/06/2014

Dispõe sobre os procedimentos relacionados ao protocolo do Histórico de Mudanças do Produto e define o prazo de análise das petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, com base no disposto na Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 38, de 18 de junho de 2014, que "Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências".

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, tendo em vista o disposto no inciso VI nos §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, nos incisos III do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 16 de junho de 2014, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos para o protocolo do Histórico de Mudanças do Produto (HMP) na Anvisa, os prazos para restabelecer as condições anteriores na hipótese de indeferimento dos pedidos de adequações, alterações, inclusões, exclusões, reduções, suspensões e cancelamentos, o procedimento de análise para realização de alterações e inclusões de local de fabricação, inclusão de novo método analítico e inclusão de tamanho do lote superior a 10 (dez) vezes nos termos desta Instrução Normativa, em complemento à Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 38, de 18 de junho de 2014, que "Dispõe sobre realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências".

Art. 2º O histórico de mudanças do produto deverá ser protocolado na Anvisa anualmente, no mês do vencimento do registro, e poderá ser objeto de auditoria pela Coordenação de Medicamentos Fitoterápicos e Dinamizados (COFID).

§ 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.

§ 3º O HMP também deverá conter os relatórios dos estudos de estabilidade concluídos no período.

§ 4º Para os casos de mudanças concomitantes, o preenchimento do HMP deve ser feito apenas com o assunto de protocolização, incluindo-se a mudança decorrente da alteração protocolada na justificativa do HMP.

§ 5º Para os casos de mudanças paralelas em que uma alteração foi peticionada e outra foi incluída no HMP, o preenchimento do HMP implicará o preenchimento de uma linha para cada mudança.

§ 6º O preenchimento no HMP de ambas as alterações de que trata o § 5º deste Artigo deverá ser realizado somente após a aprovação da alteração submetida à Anvisa.

Art. 3º As condições anteriores à mudança indeferida conforme Art. 5º da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 38, de 2014, deverão ser restabelecidas imediatamente após a intimação do interessado pela Anvisa.

Parágrafo único. As condições anteriores às alterações ou inclusões de local de embalagem primária ou secundária que forem indeferidas deverão ser restabelecidas em até 30 (trinta) dias após a intimação do interessado pela Anvisa.

Art. 4º 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.

Parágrafo único. Dentro do prazo de análise de 60 (sessenta) dias, não caberá a formulação de exigência, mas somente o deferimento ou indeferimento da petição.

Art. 5º Nos casos em que a alteração de local de fabricação envolver alteração menor do processo produtivo ou alteração do desenho do equipamento misturador V ou Bin ou vice-versa, o Relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote do produto acabado poderá ser substituído pelo protocolo de estudo de estabilidade referente aos 3 (três) lotes iniciais, desde que a empresa peticione concomitantemente os resultados de estudos de acompanhamento ou de longa duração realizados para o referido produto no local de fabricação anterior.

§ 1º Para os casos descritos no caput deste Artigo, 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.

§ 2º Dentro do prazo de análise de 60 (sessenta) dias, não caberá a formulação de exigência, mas somente, o deferimento ou indeferimento da petição.

Art. 6º Caso não haja manifestação contrária da Anvisa, a inclusão de tamanho de lote superior a 10 (dez) vezes, conforme determinado na Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 38, de 2014, poderá ser implementada 60 (sessenta) dias após a data de protocolo de sua petição.

Art. 7º Qualquer inclusão de novo teste de controle de qualidade aos testes já aprovados para os medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos serão de implementação imediata e deverão ter sua metodologia incluída no HMP.

Art. 8º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO
Diretor-Presidente

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO - RDC Nº 13, DE 14 DE MARÇO DE 2013

DOU DE 15/03/2013

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 7 de março de 2013, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

TÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

CAPÍTULO I - OBJETIVO

Art.1º Esta Resolução estabelece os requisitos mínimos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos.

CAPÍTULO II - ABRANGÊNCIA

Art. 2º Os Produtos Tradicionais Fitoterápicos somente devem ser produzidos por estabelecimentos fabricantes licenciados, detentores de Autorização de Funcionamento para fabricar medicamentos e que tenham suas atividades regularmente inspecionadas pelas autoridades sanitárias competentes.

Parágrafo único. A atividade de fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos deverá constar da licença do estabelecimento.

Art. 3º Este regulamento delinea os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos e sistemas de controles usados para a fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos sejam adequados, de modo a garantir qualidade, permitindo seu uso seguro.

Art. 4º O fabricante é responsável pela qualidade dos Produtos Tradicionais Fitoterápicos por ele fabricados, assegurando que os produtos são adequados aos fins aos quais se destinam e cumprem os requisitos estabelecidos no registro ou notificação

CAPÍTULO III –DEFINIÇÕES

Art. 5º Para os efeitos deste Regulamento são adotadas as seguintes definições:

I - amostra de referência: amostra de matérias-primas e de produtos acabados conservados pelo fabricante, devidamente identificada, por um período definido após a data de vencimento do produto acabado. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro das unidades requeridas para efetuar todas as análises previstas em compêndios oficiais;

II - área: espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas;

III - boas práticas de fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos: é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os Produtos Tradicionais Fitoterápicos sejam consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido;

IV - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões. Devem ser estabelecidos limites de aceitação para os resultados de medição;

V - contaminação: introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto acabado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

VI - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto acabado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto acabado, durante o processo de produção;

VII - controle de qualidade: conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e produto acabado com as especificações estabelecidas;

VIII - controle de qualidade químico dos Produtos Tradicionais Fitoterápicos: conjunto de operações que permitem qualificar e quantificar os constituintes químicos ativos ou não (marcadores) e quantificar contaminantes da matéria-prima, derivado e produto acabado;

IX - controle de qualidade microbiológico: conjunto de operações que permitem qualificar e quantificar o nível de contaminação microbiológica presente em todas as etapas do processamento até o produto acabado;

X - controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto está conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo;

XI - decocção: preparação que consiste na ebulição da droga vegetal em água potável por tempo determinado. Método indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas;

XII - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

XIII - desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;

XIV - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

XV - embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar a fim de se tornar produto acabado;

XVI - embalagem primária: acondicionamento que está em contato direto com o produto e que

pode se constituir em recipiente, envoltório ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinado a envasar ou manter, cobrir ou empacotar matérias-primas, produtos semi-elaborados ou produtos acabados;

XVII - especificação: documento descrevendo em detalhes os requisitos a que devem atender a droga vegetal ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação. As especificações servem como base da avaliação da qualidade;

XVIII - fabricação: todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XIX - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamento expedida pela ANVISA, conforme previsto na legislação sanitária vigente;

XX - folheto informativo: documento que acompanha o produto, cuja finalidade é orientar o usuário acerca da correta utilização do Produto Tradicional Fitoterápico, não podendo apresentar designações, símbolos, figuras, desenhos, imagens, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário;

XXI - fórmula-mestra/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 acabado, além de fornecer instruções sobre o processamento, inclusive sobre os controles em processo;

XXII - garantia da qualidade: é um conceito amplo que cobre todos os assuntos que podem influenciar de forma individual ou coletivamente a qualidade de um produto. Trata-se da totalidade das providências tomadas com o objetivo de garantir que o Produto Tradicional Fitoterápico esteja dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possa ser utilizado para os fins propostos. Portanto, a Garantia da Qualidade incorpora as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados na finalidade deste regulamento.

XXIII - inalação: administração de produto pela inspiração (nasal ou oral) de vapores pelo trato respiratório;

XXIV - infusão: preparação que consiste em verter água fervente sobre a droga vegetal e, em seguida, tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado. Método indicado para parte de drogas vegetais de consistência menos rígida tais como folhas, flores, inflorescências e frutos;

XXV - instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos;

XXVI - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto acabado fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção. Algumas vezes é necessário dividir o lote em sub-lotes que posteriormente serão misturados para formar um lote homogêneo final;

XXVII - maceração com água: preparação que consiste no contato da droga vegetal com água, à temperatura ambiente, por tempo determinado específico para cada droga vegetal. Esse método é indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradam com o aquecimento.

XXVIII - material de embalagem: qualquer material empregado no processo de embalagem de determinado produto farmacêutico;

XXIX - moagem: operação que tem por objetivo diminuir o tamanho das partículas da droga vegetal, tornando-a adequada para a etapa seguinte do processo;

XXX - nomenclatura botânica: gênero e espécie;

XXXI - número de lote: combinação definida de números e/ou letras que identifica de forma

única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros;

XXXII - ordem de produção de Produto Tradicional Fitoterápico: documento de referência para a produção de um lote de produto, que contempla as informações da fórmula-mestra/fórmula padrão;

XXXIII - pessoa autorizada: profissional habilitado na área de medicamento, designado pela empresa, responsável pela liberação dos lotes de produtos terminados para sua distribuição e venda;

XXXIV - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

XXXV - Plano Mestre de Validação (PMV): documento de nível geral que estabelece um plano de validação para o projeto como um todo, resume a filosofia geral e a abordagem do fabricante com intuito de estabelecer um desempenho adequado. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação do fabricante, define detalhes e cronograma para o trabalho a ser realizado, incluindo a definição de responsabilidades para a implementação do plano;

XXXVI - prazo de validade: data limite para a utilização do Produto Tradicional Fitoterápico definida na norma para registro ou notificação de do Produto Tradicional Fitoterápico ou pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas pelo mesmo;

XXVII - preparação extemporânea: é a droga vegetal utilizada pelo consumidor final na forma de infuso, decocto ou macerado;

XXXVIII - procedimento operacional padrão (POP): procedimento escrito autorizado fornecendo instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral, tais como operação, manutenção e limpeza de equipamentos, validação, limpeza de instalações e controle ambiental, amostragem e inspeção. Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico;

XXXIX - produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado Produto Tradicional Fitoterápico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto acabado;

XL - produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem;

XLI - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve passar por mais etapas de fabricação antes de se tornar um produto a granel;

XLII - produto acabado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

XLIII - produto devolvido: produto acabado, comercializado e expedido, devolvido ao fabricante;

XLIV - Produto tradicional fitoterápico: aquele obtido com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja segurança seja baseada por meio da tradicionalidade de uso e que seja caracterizado pela reprodutibilidade e constância de sua qualidade.

XLV - Protocolo de Validação (PV): documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação, incluindo os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo ou parte deste para uso em rotina;

XLVI - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO): programa que tem como objetivo a promoção e preservação da saúde do conjunto dos trabalhadores, integrante do conjunto mais amplo de iniciativas da empresa no campo da saúde dos trabalhadores, e que deverá:

- a) considerar as questões incidentes sobre o indivíduo e a coletividade de trabalhadores, privilegiando o instrumental clínico-epidemiológico na abordagem da relação entre sua saúde e o trabalho;
- e
- b) possuir caráter de prevenção, rastreamento e diagnóstico precoce dos agravos à saúde relacionados ao trabalho, inclusive de natureza sub-clínica, além da constatação da existência de casos de doenças profissionais ou danos irreversíveis à saúde dos trabalhadores;

XLVII - qualificação: conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados, e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é frequentemente uma parte da validação (o estágio inicial), mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo;

XLVIII - quarentena: situação de matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários ou produtos a granel ou terminados isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto se espera uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reprocessamento;

XLIX - reanálise: análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade;

L - reconciliação: procedimento que tem como objetivo fazer uma comparação nas diferentes etapas de produção de um lote de produto, entre a quantidade real de produção e a quantidade teórica estabelecida;

LI - recuperação: incorporação total ou parcial de lotes anteriores, de qualidade comprovada, a outro lote, em uma etapa definida da produção;

LII - registro de lote: conjunto de documentos relacionados à fabricação de um determinado lote de produto acabado, que descrevem os procedimentos de produção e registram todas as operações relacionadas à qualidade do lote;

LIII - Relatório de Validação (RV): documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados, podendo também conter propostas para a melhoria dos processos e/ou equipamentos;

LIV - reprocesso: retrabalho de todo ou de parte de um lote de produto fora de um ou mais parâmetros de qualidade estabelecidos, a partir de uma etapa definida de produção, de forma que sua qualidade possa tornar-se aceitável através de uma ou mais operações adicionais. O reprocessamento deve ser previamente autorizado e realizado de acordo com procedimentos aprovados;

LV - Responsável Técnico: profissional legalmente habilitado reconhecido pela autoridade sanitária possuindo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto acabado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

LVI - revalidação: repetição da validação de um processo, ou parte deste, aprovado para assegurar que este continua cumprindo com os requisitos estabelecidos;

LVII - rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como os dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicado diretamente sobre a embalagem primária e secundária do produto;

LVIII - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados;

LIX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados para venda;

LX - validação de limpeza: evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração

fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento;

LXI - validação de processo: evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações predefinidas e características de qualidade;

LXII - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais, que, por sua vez, são avaliados com base na experiência passada para determinar se os mesmos podem ocasionar situações críticas;

LXIII - validação retrospectiva: envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados;

LXIV - verificação: aplicação de métodos, procedimentos, testes e outras avaliações, além do monitoramento, para determinar o cumprimento dos princípios de BPF;

LXV - sala: ambiente envolto por paredes em todo seu perímetro e com porta(s); e

LXVI - vestiário: área para guarda de pertences pessoais, troca e colocação de uniformes.

TÍTULO II - GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

Art. 6º O cumprimento destas diretrizes de Boas Práticas de Fabricação (BPF) é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários nos diversos departamentos e em todos os níveis da organização das empresas fornecedoras.

Art. 7º Para que o objetivo de qualidade seja atingido de forma confiável, deve haver um Sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF.

Parágrafo único. Este sistema deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada.

Art. 8º Todas as partes do Sistema de Garantia da Qualidade devem estar constituídas por pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

Art. 9º As operações de produção e controle devem estar claramente especificadas por documento escrito e as exigências de BPF devem ser cumpridas.

Art. 10. O Produto Tradicional Fitoterápico não deve ser liberado antes que as pessoas autorizadas tenham certificado que cada lote foi produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro ou notificação.

Art. 11. Devem ser fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que o Produto Tradicional Fitoterápico seja fabricado de forma que a qualidade do produto seja mantida por todo o prazo de validade.

CAPÍTULO I - BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA O PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO

Art. 12. Boas Práticas de Fabricação (BPF) é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que o

Produto Tradicional Fitoterápico é consistentemente produzido e controlado, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pela notificação ou registro.

§ 1º O cumprimento das BPF está dirigido principalmente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados através da realização de ensaios nos produtos acabados.

§ 2º Os riscos são constituídos essencialmente por: contaminação-cruzada, contaminação por partículas e troca ou mistura de droga vegetal.

§ 3º São requisitos das BPF:

I - todos os processos de fabricação devem ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida, além de demonstrarem capacidade de fabricar o Produto Tradicional Fitoterápico dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;

II - devem ser realizadas as qualificações e validações necessárias;

III - os fabricantes devem possuir todos os recursos necessários, incluindo:

- a) pessoal qualificado e devidamente treinado;
- b) instalações e espaço adequados;
- c) equipamentos e serviços adequados;
- d) materiais, recipientes e rótulos apropriados;
- e) procedimentos e instruções aprovados;
- f) armazenamento e transporte adequados;
- g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo;

IV - as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara, inequívoca e ser aplicáveis às instalações utilizadas;

V - os operadores devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

VI - devem ser feitos registros (manualmente e/ou através de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

VII - os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, devem ser arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

VIII - o armazenamento adequado e a distribuição dos produtos devem minimizar qualquer risco à sua qualidade;

IX - deve ser implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua venda ou fornecimento.

CAPÍTULO II - SANITIZAÇÃO E HIGIENE

Art. 13. A produção de Produto Tradicional Fitoterápico exige um alto nível de sanitização e higiene que deve ser observado em todos os procedimentos de fabricação.

§ 1º As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

§ 2º As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um amplo programa de sanitização e higiene.

CAPÍTULO III - QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 14. Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação sejam controlados.

Art.15. Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

Art. 16. A qualificação e a validação devem estabelecer e comprovar que:

- I - as instalações, utilidades, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto - QP);
- II - as instalações, utilidades e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação - QI);
- III - as instalações, utilidades e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação - QO); e
- IV - um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo - VP, também chamada de qualificação de desempenho - QD).

Art.17. Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, equipamentos ou processos, que possam afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

Art. 18. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve existir um programa contínuo de monitoramento embasado na revisão periódica de produtos.

Art. 19. O compromisso da manutenção da situação de qualificação/validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual de qualidade ou plano mestre de validação.

Art. 20. A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.

Art. 21. Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.

Art. 22. Deve ser preparado e arquivado um relatório contendo os resultados e conclusões.

Art. 23. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.

Art. 24. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, as metodologias analíticas e os sistemas computadorizados.

Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.

CAPÍTULO IV -RECLAMAÇÕES E RECOLHIMENTO

Art. 25. Todas as reclamações e demais informações referentes à Produto Tradicional Fitoterápico com possíveis desvios de qualidade devem ser cuidadosamente investigados e registrados de acordo com procedimentos escritos, e devem ser tomadas as ações corretivas necessárias.

Art. 26. Deve ser designada uma pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

Art. 27. Em caso de reclamação de possíveis desvios de qualidade de Produto Tradicional Fitoterápico devem ser adotados procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade de realizar um eventual recolhimento.

Art. 28. A empresa deve proceder investigação a fim de identificar se a reclamação é procedente de falsificação do seu produto, adotando medidas pertinentes.

Art. 29. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e citadas nos registros do lote correspondente.

Art. 30. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado Produto Tradicional Fitoterápico que apresente desvios de qualidade ou que esteja sob suspeita.

CAPÍTULO V – CONTRATOS

Art. 31. O contrato de terceirização deverá atender às condições previstas na legislação específica.

Art. 32. A aprovação final para a liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela pessoa autorizada pelo contratante.

CAPÍTULO VI -AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIAS DE QUALIDADE

Art. 33. O objetivo da auto-inspeção é avaliar o cumprimento das BPF por parte do fabricante, em todos os aspectos de produção e controle de qualidade.

Art. 34. O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar quaisquer inobservâncias às BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias.

Parágrafo único. Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas.

Art. 35. A equipe responsável pela auto-inspeção deve consistir de pessoal capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva.

Art. 36. O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.

Art. 37. A frequência com que as auto-inspeções são conduzidas pode ficar a critério da empresa, devendo ser realizada no mínimo uma vez ao ano e estabelecida em procedimento escrito.

CAPÍTULO VII – PESSOAL

Art. 38. Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.

Art. 39. Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em procedimentos escritos e ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

Parágrafo único. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

Art. 40. A empresa deve possuir um organograma.

Art. 41. Todo o pessoal chave deve ter suas responsabilidades e atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las.

§ 1º As atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, desde que possuam o nível de qualificação satisfatório.

§ 2º Não pode haver sobreposição de responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.

Art. 42. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene de acordo com a necessidade, e deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.

Art. 43. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Art. 44. As áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade não poderão ser utilizadas como passagem de pessoal alheio a essas áreas.

Art. 45. O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, garantia de qualidade, controle de qualidade e o Responsável Técnico.

§ 1º As responsabilidades pela produção e pelo controle de qualidade devem ser independentes entre si.

§ 2º Podem ser delegadas algumas das funções, no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

Art. 46. A liberação para comercialização de um lote de Produto Tradicional Fitoterápico deve ser realizada pela garantia de qualidade ou por pessoa qualificada e designada para exercer a função.

CAPÍTULO VIII –TREINAMENTO

Art. 47. O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, nos laboratórios de controle de qualidade, bem como todo o pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto.

Art. 48. Além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF de Produto Tradicional Fitoterápico, o pessoal recém contratado deve receber treinamento específico à sua posição de trabalho.

§ 1º Deve ser realizado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente.

§ 2º Devem estar disponíveis programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.

Art. 49. O conceito de garantia de qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

Art. 50. Visitantes ou pessoal não treinados, não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade.

Parágrafo único. Caso seja inevitável, visitantes e pessoal não treinado devem receber previamente as informações relevantes, em particular sobre higiene pessoal, bem como vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhados por profissional designado.

CAPÍTULO IX - HIGIENE PESSOAL

Art.51. Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com legislação específica em vigor.

Art. 52. Todo o pessoal encarregado do manuseio de matérias- primas vegetais e produto acabado deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal.

Parágrafo único. Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir as normas de higiene, destacadamente a instrução sobre lavagem das mãos antes da entrada nas áreas de produção, devendo ser afixados sinais instrutivos.

Art. 53. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos, não podem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos acabados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

Art. 54. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições, relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

Art. 55. Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, os materiais de embalagem primária e os produtos intermediários ou a granel.

Art. 56. Para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação, os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção.

Art. 57. Os uniformes para cada área de produção devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos.

Parágrafo único. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

Art. 58. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 59. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas ornamentais, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, do laboratório de controle de qualidade e de armazenamento ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

CAPÍTULO X - INSTALAÇÕES

Art. 60. As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas para se adequar às operações a serem realizadas.

Seção I - Disposições Gerais

Art. 61. O projeto das instalações deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

Art. 62. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza, e deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

Art. 63. As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros das limpezas.

Art. 64. O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado (temperatura e umidade) e ventilação, devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente o Produto Tradicional Fitoterápico durante os processos de fabricação e armazenamento ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 65. As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais.

Parágrafo único. Deve haver um procedimento escrito para o controle de roedores e pestes.

Art. 66. As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.

Seção II - Áreas auxiliares

Art. 67. As salas de descanso e refeitórios devem ser separadas das áreas de fabricação e controle.

Art. 68. As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento e devem estar sempre limpos e sanitizados. Art. 69. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção, controle da qualidade e demais áreas.

Parágrafo único. Caso as ferramentas e as peças de reposição sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais reservados e perfeitamente identificados para este fim.

Seção III - Áreas de armazenamento

Art. 70. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e produtos acabados, em condição de quarentena, aprovado,

reprovado, devolvido ou recolhido, com a segregação e separação apropriadas ou possuir sistema que permita a organização das diferentes categorias e condições.

Art. 71. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de armazenamento, e devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites aceitáveis de temperatura e umidade.

Art. 72. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas.

§ 1º Na impossibilidade de separação destas áreas devem ser adotados procedimentos apropriados para evitar misturas.

§ 2º As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 73. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento.

§ 1º A área para os produtos em quarentena deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas.

§ 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

Art. 74. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área segregada e identificada.

Art. 75. O armazenamento de materiais impressos deve ser efetuado de forma segura, com acesso restrito, evitando misturas e desvios.

Parágrafo único. Os materiais devem ser manuseados por pessoal designado seguindo procedimentos definidos e escritos.

Seção IV -Área de Amostragem

Art. 76. Deve haver uma área separada para amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. Caso a amostragem seja realizada na área de armazenamento, deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Seção V - Área de pesagem

Art. 77. As salas ou áreas destinadas à pesagem das matérias- primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção.

Art. 78. As salas ou áreas destinadas à pesagem das matérias- primas devem ser projetadas exclusivamente para esse fim, possuindo, quando aplicável, um sistema de exaustão que evite a ocorrência de contaminação cruzada

Seção VI -Área de produção

Art. 79. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à sequência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 80. As áreas de produção e de armazenamento devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes matérias-primas de origem vegetal e evitar a ocorrência de contaminação cruzada.

Art. 81. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a desinfecção.

Art. 82. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza.

Parágrafo único. Sempre que possível o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Art. 83. Os ralos devem ser de tamanho adequado, sifonados, para evitar os refluxos de líquidos ou gás e mantidos fechados.

Parágrafo único. Sempre que possível, deve ser evitada a instalação de canaletas abertas, e, se necessários, devem ser rasos, para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 84. A produção exige atenção particular às áreas onde se realiza o processamento das etapas que geram poeira, devendo ser providas de sistema de exaustão adequado, inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

Seção VII - Área de controle de qualidade

Art. 85. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção.

Art. 86. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser planejados para se adequar às operações neles realizadas.

§ 1º Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada.

§ 2º Deve haver espaço de armazenagem adequado para amostras, padrões de referência, solventes, reagentes e registros.

Art. 87. O projeto dos laboratórios deve considerar a adequabilidade dos materiais de construção, prevenção de vapores e ventilação.

Art. 88. Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

CAPÍTULO XI –EQUIPAMENTOS

Art. 89. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas.

Art. 90. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada e o acúmulo de poeira e sujeira.

Art. 91. Todos os equipamentos utilizados devem ser previamente qualificados.

Art. 92. Todas as tubulações devem ser claramente identificadas, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 93. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem ter a faixa de trabalho e a precisão requerida e ser periodicamente calibrados.

Art. 94. Os equipamentos de produção devem ser completamente limpos conforme os procedimentos validados.

Art. 95. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a influir na qualidade do produto.

Art. 96. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade ou deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.

CAPÍTULO XII – MATERIAIS

Art. 97. Estão incluídos no conceito de materiais: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel, produtos acabados, materiais reprovados, recuperados e reprocessados, produtos recolhidos, produtos devolvidos, reagentes e meios de cultura, padrões de referência, materiais residuais e materiais diversos.

Seção I - Disposições Gerais

Art. 98. Os materiais usados em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas não podem entrar em contato direto com o produto, e devem possuir qualidade apropriada, a fim de minimizar os riscos à saúde.

Art. 99. Todas as matérias-primas e produtos acabados devem ser postos em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou expedição.

Art. 100. Todas as matérias-primas e produtos acabados devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante e de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.

Art. 101. A água usada na fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos deve ser adequada para o uso a que se pretende, sendo, no mínimo, de qualidade potável.

Seção II -Matérias-primas

Art. 102. As matérias-primas devem ser adquiridas somente dos fornecedores qualificados e incluídos na lista de fornecedores da empresa.

Art. 103. Todos os aspectos da produção e do controle das matérias-primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser acordados entre o fabricante e os fornecedores.

Art. 104. Em cada entrega, os recipientes devem ser verificados, no mínimo, quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.

§ 1º Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias.

§ 2º Quando rótulos adicionais forem anexados aos recipientes, as informações originais não devem se perder.

Art. 105. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados e relatados ao departamento de controle de qualidade, devendo ser investigados.

Art. 106. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem, análise e liberação.

Art. 107. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas.

Parágrafo único. Os rótulos de identificação devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

- I - o nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;
- II - o número do lote atribuído pelo produtor/fornecedor e o número dado pela empresa quando do recebimento;
- III - a situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, aprovado, reprovado,

devolvido, recolhido); e

IV - a data da coleta/ fabricação, ou o prazo de validade, quando aplicável.

Art. 108. É permitida a identificação por sistema eletrônico validado, não sendo obrigatório, neste caso, constarem do rótulo todas as informações acima descritas.

Art. 109. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria- prima.

Parágrafo único. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.

Art. 110. Somente as matérias-primas liberadas pelo controle de qualidade e que estejam dentro dos respectivos prazos de validade devem ser utilizadas.

Art. 111. As matérias-primas devem ser fracionadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.

Art. 112. As matérias-primas fracionadas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidos por outro funcionário e a conferência registrada.

Seção III - Material de embalagem

Art. 113. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.

Art. 114. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado.

Parágrafo único. Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas.

Art. 115. Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.

Art. 116. Cada lote de material impresso e de material de embalagem deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.

Art. 117. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias, desatualizados e obsoletos, devem ser destruídos, e este procedimento deve ser registrado.

Art. 118. Todos os materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao setor de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Art. 119. Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade da droga vegetal e devem assegurar proteção adequada contra influências externas e eventuais contaminações.

Art. 120. Deve haver procedimentos de reconciliação entre as quantidades de rótulos emitidos, usados e retornados.

Parágrafo único. Os desvios devem ser investigados e registrados e as ações corretivas e preventivas implementadas.

Seção IV - Produtos intermediários e a granel

Art. 121. Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas pelo fabricante.

Art. 122. Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos de terceiros, devem ser manuseados no recebimento como matérias-primas.

Seção V - Produtos acabados

Art. 123. Os produtos acabados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final.

Art. 124. Os produtos aprovados devem ser armazenados de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Seção VI - Materiais reprovados, recuperados e reprocessados

Art. 125. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas.

Parágrafo único. Os materiais e produtos reprovados podem ser devolvidos aos fornecedores ou destruídos, e o procedimento adotado deve ser aprovado por pessoa autorizada e devidamente registrada.

Art. 126. A introdução, na íntegra ou em parte, de lotes anteriores que estejam em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto, em uma etapa definida da fabricação, deve ser autorizada previamente.

Parágrafo único. A recuperação a que se refere o "caput" deste artigo deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade, e deve ser registrada.

Art. 127. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto acabado que tenha sido reprocessado ou em que tenha sido incorporado um produto recuperado, deve ser objeto de avaliação pelo controle de qualidade.

Seção VII -Produtos recolhidos

Art. 128. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja decisão final sobre seu destino.

Parágrafo único. A decisão deve ser feita o mais rápido possível, e atender à legislação específica sobre recolhimento de produtos.

Seção VIII - Produtos devolvidos

Art. 129. Os produtos devolvidos, caso haja certeza de que sua qualidade continua satisfatória, podem ser objeto de revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas, após serem criticamente avaliados pelo Controle de Qualidade e pela Garantia da Qualidade, conforme procedimentos escritos.

§ 1º Na avaliação a que se refere o "caput" deste artigo, devem ser considerados a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenagem, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde que foi expedido.

§ 2º Em caso de dúvida sobre sua qualidade, o produto devolvido não deve ser considerado adequado para nova expedição ou reutilização.

§ 3º Qualquer medida tomada sobre os produtos devolvidos deve ser registrada.

Seção IX - Reagentes e meios de cultura

Art. 130. Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.

Art. 131. Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos e apropriadamente rotulados.

§ 1º O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data em que se deve fazer nova padronização e as condições de armazenamento.

§ 2º O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

Art. 132. Devem ser feitos controles positivos, assim como os controles negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.

Parágrafo único. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

Seção X - Padrões de referência

Art. 133. Para o controle de qualidade, devem ser usados preferencialmente padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

Art. 134. Os padrões de referência, quando não oficiais, devem ser caracterizados, testados, liberados e armazenados da mesma forma que os padrões oficiais.

Art. 135. Padrões secundários ou de trabalho devem ser testados e verificados em intervalos regulares para assegurar a padronização.

Art. 136. Os padrões de referência devem ser rotulados apropriadamente com no mínimo as seguintes informações:

- I - nome do material;
- II - número de lote;
- III - data da preparação;
- IV - data de validade;
- V - potência (quando for o caso); e
- VI - condições de armazenagem.

Art. 137. Todos os padrões de referência internos devem ser padronizados em relação a um padrão de referência oficial, quando disponíveis, devendo ser caracterizados inicialmente e em intervalos regulares.

Art. 138. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e usados de forma que não afetem negativamente sua qualidade.

Seção XI -Materiais residuais

Art. 139. Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados.

Parágrafo único. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.

Art. 140. O material residual não deve ser acumulado, devendo ser coletado em recipientes adequados, em local específico, eliminado de forma segura e de acordo com as normas sanitárias, a intervalos regulares e frequentes.

Art. 141. Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza.

§ 1º Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados.

§ 2º Os controles realizados nos materiais residuais devem ser registrados, bem como a sua frequência.

Seção XII - Materiais diversos

Art. 142. Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos acabados.

CAPÍTULO XIII – DOCUMENTAÇÃO

Art. 143. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF.

§ 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.

§ 2º A documentação tem por finalidade garantir que a pessoa autorizada possua todas as informações necessárias para decidir sobre a liberação de determinado lote de Produto Tradicional Fitoterápico para venda, além de possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio de qualidade.

§ 3º A documentação deve assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.

Seção I - Disposições Gerais

Art. 144. Os documentos devem ser redigidos, revistos e distribuídos somente a pessoas designadas e devem atender a todas as etapas de fabricação.

Art. 145. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada.

Art. 146. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias pelo setor responsável.

Parágrafo único. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada e datada, possibilitando a leitura da informação original, contendo o motivo da alteração.

Art. 147. O título, a natureza e o objetivo da documentação devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta, evitando-se ambiguidades em seu conteúdo, e devem ser dispostos de forma ordenada e ser de fácil verificação.

Parágrafo único. Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.

Art. 148. Os documentos devem ser regularmente revistos e atualizados.

§ 1º Quando determinado documento for revisto, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão substituída.

§ 2º Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.

Art. 149. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indeléveis.

Parágrafo único. Deve haver espaço suficiente para cada entrada de dados e não deve conter rasuras.

Art. 150. Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas ou terminadas, de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação possam ser rastreadas.

Parágrafo único. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto acabado.

Art. 151. Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, por sistema de processamento eletrônico ou outros meios.

§ 1º Os procedimentos relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados conferidos.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados arquivados nos computadores.

§ 3º Deve haver registro das alterações realizadas.

Seção II –Rótulos

Art. 152. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambiguidade e em formato aprovado pela empresa, contendo todos os dados necessários.

Parágrafo único: Além do texto, na identificação a que se refere o "caput" deste artigo, podem ser utilizadas cores diferenciadas indicando sua condição, tais como: quarentena, aprovado, reprovado, limpo.

Art. 153. Todos os produtos acabados devem ser identificados indicando, no mínimo, as seguintes informações:

I - nomenclatura popular seguida de nomenclatura botânica;

II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;

III - quantidade;

IV - número de lote;

V - data de validade;

VI - quaisquer condições de armazenagem ou precauções de manuseio especiais que possam ser necessárias;

VII - instruções de uso, bem como avisos e precauções que possam ser necessários, conforme legislação sanitária específica;

VIII - nome e endereço da empresa fabricante e seu responsável técnico.

Art. 154. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham, devem indicar a concentração, a data de fabricação e prazo de validade, a data em que o lacre foi aberto e as condições de armazenamento e número de controle, quando necessário.

Seção III -Especificações e procedimentos de ensaios de controle de qualidade

Art. 155. Os ensaios de controle de qualidade descritos no documento devem ser validados considerando as instalações e os equipamentos disponíveis, antes de serem adotados rotineiramente.

§ 1º O ensaio de quantificação não se aplica para análise de preparações extemporâneas, portanto, não é necessária sua validação.

§ 2º Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.

Art. 156. A documentação referente às especificações dos ensaios de identificação, quantificação, pureza e qualidade das matérias- primas, materiais de embalagem e produtos acabados, deve estar devidamente autorizada e datada.

Art. 157. Cada especificação deve ser aprovada, assinada e datada, bem como mantida pelo controle de qualidade, e pela garantia de qualidade.

Art. 158. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopeia nacional, ou outros compêndios oficiais.

Art. 159. As farmacopeias, os padrões de referência, e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.

Seção IV -Especificações para matérias-primas e materiais de embalagem

Art. 160. As especificações das matérias-primas devem possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:

- I - a nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica e o código interno de referência;
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;
- III - a referência se existir, da monografia farmacopeica;
- IV - os requisitos qualitativos e quantitativos com os respectivos limites de aceitação;
- V - a parte da planta utilizada;
- VI - a identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais;
- VII - as condições de armazenamento e as precauções; e
- VIII - o período máximo de armazenamento.

Parágrafo único. O ensaio de quantificação não se aplica para análise de preparações extemporâneas.

Art. 161. Os materiais de embalagem e materiais impressos devem atender às especificações, dando ênfase à compatibilidade dos mesmos com o produto acabado.

Parágrafo único. O material deve ser examinado com relação à presença de defeitos, e marcas de identificação corretas, bem como quanto às especificações requeridas.

Seção V - Especificações para produtos intermediários e a granel

Art. 162. As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários tiverem de ser utilizados na avaliação do produto final.

Parágrafo único. As especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos acabados.

Seção VI -Especificações para produtos acabados

Art. 163. As especificações para produtos acabados devem incluir:

- I - a nomenclatura popular seguida da nomenclatura botânica;
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas
- III - a fórmula padrão;
- IV - a forma farmacêutica e os detalhes de embalagem;
- V - as referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;
- VI - os requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;
- VII - as condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e
- VIII - o prazo de validade.

Parágrafo único. O ensaio de quantificação não se aplica para análise de preparações extemporâneas.

Seção VII -Fórmulas mestre/padrão

Art. 164. Deve existir uma fórmula mestre/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 165. A fórmula mestre/padrão deve incluir:

- I - a nomenclatura popular, seguida da nomenclatura botânica com o código de referência relativo à sua especificação;
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;
- III - a descrição do processo de fabricação, da forma farmacêutica e tamanho do lote;
- IV - a matéria-prima utilizada e forma de apresentação da droga vegetal, incluindo quantidade/peso;
- V - a declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso;
- VI - a indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;

- VII - os procedimentos (ou referência aos mesmos), como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização dos principais equipamentos;
- VIII - instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção;
- IX - instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;
- X - as exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento; e
- XI - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Seção VIII -Instruções de embalagem

Art. 166. Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem, incluindo os seguintes dados:

- I - a nomenclatura popular, seguida de nomenclatura botânica;
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;
- III - a descrição de sua forma farmacêutica, quantidade e via de administração, quando for o caso;
- IV - o tamanho da embalagem, expresso em termos numéricos, e o peso do produto contido no recipiente final;
- V - a listagem completa de todo o material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;
- VI - amostragem ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde tenham sido impressos ou gravados, o número do lote e sua data de vencimento;
- VII - as precauções especiais que devem ser observadas, como o exame cuidadoso dos equipamentos e da área onde será realizada a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem; e
- VIII - a descrição das operações de embalagem, e dos equipamentos a serem utilizados.

Seção IX - Registros de produção de lotes

Art. 167. Deve ser mantido registro da produção de cada lote, baseado na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso.

Parágrafo único. Os registros devem ser documentados de forma a prevenir erros, evitando-se a transcrição a partir de documentos aprovados.

Art. 168. Antes de se iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como devem ser conferidos os documentos e materiais necessários para o processo planejado.

Parágrafo único. Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. Tais verificações devem ser registradas.

Art. 169. Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando-se o tempo inicial e o final de execução de cada operação, sendo os registros

devidamente assinados e datados pelas pessoas responsáveis pela realização de cada etapa e ratificadas pelo supervisor da área.

Art. 170. Os registros dos lotes de produção devem conter, no mínimo, as seguintes informações:

- I - a nomenclatura popular seguida de nomenclatura botânica;
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;
- III - o número do lote que estiver sendo fabricado;
- IV - as datas e horários de início e de término das principais etapas intermediárias de produção;
- V - o nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;
- VI - a identificação do(s) operador (es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da(s) pessoa(s) que verifica (m) cada uma das operações;
- VII - os números dos lotes e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;
- VIII - qualquer operação ou evento observado na produção e os principais equipamentos utilizados; e
- IX - os controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha(m) executado e os resultados obtidos.

Seção X - Registros de embalagem de lotes

Art. 171. Deve ser mantido o registro da reconciliação de embalagem para cada lote processado.

Art. 172. Antes do início de qualquer operação de embalagem devem ser feitas verificações dos equipamentos e estação de trabalho confirmando se estão livres de produtos anteriores, e de documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e ainda, se o equipamento está limpo e adequado para uso, registrando-se as verificações.

Art. 173. As seguintes informações devem ser registradas na ordem de embalagem:

- I - nomenclatura popular seguida de nomenclatura botânica,
- II - tipo de derivado utilizado, quando não se tratar de preparações extemporâneas;
- III - o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto acabado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;
- IV - data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;
- V - nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;
- VI - identificação dos operadores nas etapas principais;
- VII - verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem;
- VIII - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos e às linhas de embalagem utilizadas e o registro de materiais devolvidos à área de armazenagem, sem que tenham sido embalados;
- XI - amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados contendo a aprovação para a impressão, o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;
- X - observações sobre quaisquer problemas, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das

instruções fornecidas quanto ao processo de embalagem, com a autorização escrita da pessoa designada; e

XI - quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação e dos produtos a granel entregues para serem embalados, utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

Parágrafo único. As ações realizadas devem ser datadas e a pessoa responsável deve ser claramente identificada por assinatura ou senha eletrônica.

Seção XI -Procedimentos operacionais padrão (POPs) e registros

Art. 174. Os procedimentos operacionais padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:

- I - montagem e qualificação de equipamentos;
- II - aparato analítico e calibração;
- III - manutenção, limpeza e sanitização;
- IV - pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;
- V - monitoramento ambiental;
- VI - controle de pestes;
- VII - reclamações;
- VIII - recolhimentos; e
- IX - devoluções.

Art. 175. Deve haver procedimentos operacionais padrão e registros para o recebimento de matéria-prima, materiais de embalagem e material impresso.

Art. 176. Os registros dos recebimentos devem incluir, dentre outros aspectos:

- I - o nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
- II - a denominação interna e/ou código do material;
- III - a data do recebimento;
- IV - o nome do fornecedor e do fabricante;
- V - o lote ou número de referência do fabricante;
- VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos; e
- VII - o número atribuído ao lote após o recebimento;

Art. 177. Deve haver procedimentos operacionais padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).

Art. 178. Os procedimentos operacionais padrão, tais como uso, calibração, limpeza e manutenção, devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento e colocados próximos aos equipamentos.

Art. 179. Deve haver procedimentos operacionais padrão para amostragem e ser definido o setor responsável e as pessoas autorizadas pela coleta de amostras.

Art. 180. As instruções de amostragem devem incluir:

- I - o método de amostragem e o plano de amostragem;
- II - os equipamentos a serem utilizados;
- III - quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer deterioração em sua qualidade;
- IV - a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletada(s);
- V - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- VI - o tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras; e
- VII - a rotulagem.

Art. 181. Deve haver um procedimento operacional padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado.

Art. 182. Os procedimentos operacionais padrão relativos à numeração de lotes que forem aplicados às etapas de embalagem devem estar relacionados uns aos outros.

Art. 183. O procedimento operacional padrão para numeração de lotes deve assegurar que os mesmos números de lotes não sejam usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.

Art. 184. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada.

§ 1º O registro a que se refere o "caput" deste artigo deve incluir a data em que o referido número foi atribuído, a identificação do produto e o tamanho do lote.

§ 2º Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados, incluindo o registro dos ensaios realizados.

Art. 185. Os registros de análises devem incluir, no mínimo, os seguintes dados:

- I - o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;
- II - o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ ou fornecedor;
- III - referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;
- IV - os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);
- V - data(s) e número(s) de referência do ensaio;
- VI - a identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- VII - a identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos; e
- VIII - a declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada pela pessoa responsável.

Art. 186. Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto acabado através da pessoa autorizada.

Art. 187. Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a facilitar o recolhimento do lote, se necessário.

Art. 188. Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como de qualquer qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

Art. 189. O registro do uso dos equipamentos, assim como das áreas onde os produtos estiverem sendo processados, deve ser feito em ordem cronológica.

Art. 190. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes a frequência, os métodos, os equipamentos e os materiais de limpeza a serem usados, bem como as instalações e os equipamentos a serem limpos.

CAPÍTULO XIV - BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

Art. 191. As operações de produção devem seguir procedimentos operacionais padrão claramente definidos e aprovados, em conformidade com a notificação ou registro dos Produtos Tradicionais Fitoterápicos junto ao órgão sanitário competente, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

Seção I - Disposições Gerais

Art. 192. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritos.

Art. 193. Quaisquer desvios das instruções ou dos procedimentos devem ser evitados.

Parágrafo único. Caso ocorram desvios, os mesmos devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada para tal pertencente à garantia da qualidade, com a participação do departamento de controle de qualidade, quando aplicável.

Art. 194. Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades conforme necessário, para assegurar que não haja discrepâncias com os limites aceitáveis.

Art. 195. As operações envolvendo drogas vegetais distintas não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, salvo na hipótese em que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

Art. 196. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com o granel, equipamentos, salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificados com a indicação da droga vegetal ou material processado e o número do lote.

§ 1º A indicação a que se refere o "caput" deste artigo deve mencionar a etapa de produção.

§ 2º Deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente, quando couber.

Art. 197. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

Art. 198. Os produtos não farmacêuticos não devem ser produzidos em áreas ou equipamentos destinados à produção de Produtos Tradicionais Fitoterápicos.

Art. 199. Os controles em processo serão, na maioria das vezes, realizados na área de produção, e não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, com a finalidade de minimizar os riscos de contaminação cruzada ou mistura.

Art. 200. Quando forem usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós.

Parágrafo único. Na hipótese do "caput" deste artigo, devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar.

Art. 201. A contaminação de uma matéria-prima ou de um determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada.

Art. 202. A contaminação cruzada deve ser evitada através de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

I - produção em campanha (separação por tempo), seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado de limpeza;

II - suprimento de ar e sistemas de exaustão;

III - redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;

IV - uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;

V - utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação; e

VI - utilização de rótulos indicando o estado de limpeza nos equipamentos.

Art. 203. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada, em conformidade com procedimentos operacionais padrão.

Art. 204. Antes que qualquer operação de produção seja iniciada, devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

Art. 205. Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 206. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades.

Parágrafo único. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados.

Art. 207. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados.

Parágrafo único. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco, em uma área separada de forma a evitar contaminação.

Art. 208. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso, baseados em dados de validação.

Art. 209. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação.

Art. 210. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.

Art. 211. Deve ser assegurado que o transporte de produtos de uma área para outra seja realizado de forma adequada.

Art. 212. As tubulações utilizadas no transporte de água devem ser limpas e sanitizadas, segundo procedimentos escritos que determinem os limites da contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas.

Art. 213. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medidas, pesagens, registros e controles devem ser submetidos a manutenção e a calibração a intervalos preestabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos.

§ 1º Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente, ou antes, de serem utilizados para ensaios analíticos.

§ 2º As datas de calibração, manutenção e de quando devem ser feitas as futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferivelmente em uma etiqueta afixada ao instrumento ou equipamento.

Art. 214. As operações de reparos e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

Seção II -Operações de embalagem

Art. 215. Na programação das operações de embalagem deve ser dada atenção especial aos procedimentos que minimizam a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições.

Parágrafo único. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns dos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

Art. 216. Antes de se iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos usados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente.

Parágrafo único. A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação, devendo ser registrada tal verificação.

Art. 217. O nome e o número de lote do produto em processo deve ser exibido em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

Art. 218. As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem.

Parágrafo único. Na impossibilidade de rotulagem imediata, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

Art. 219. Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão feitas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem.

Parágrafo único. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

Art. 220. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual.

§ 1º A verificação na linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam funcionando corretamente.

§ 2º Quando os rótulos são afixados manualmente, devem ser realizados controles em processo com mais frequência.

Art. 221. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

Art. 222. A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, no mínimo, as seguintes verificações:

- I - aspecto geral das embalagens;
- II - se as embalagens estão completas;
- III - se estão sendo utilizados os produtos / e os materiais de embalagem corretos; e
- IV - se as impressões realizadas estão corretas.

Art. 223. As amostras coletadas na linha de embalagem não devem ser devolvidas.

Art. 224. Os produtos envolvidos em quaisquer ocorrências durante o procedimento de embalagem, somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada, devendo ser mantido registro detalhado dessa operação.

Art. 225. Qualquer discrepância, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e o número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes de ser liberado o lote do produto.

Art. 226. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote que não forem utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado.

Parágrafo único. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.

CAPÍTULO XV - CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 227. O controle de qualidade é responsável pelas atividades referentes a:

- I - a amostragem;
- II - as especificações;
- III - aos ensaios; e
- IV - a organização, documentação e procedimentos de liberação.

Parágrafo único. As atividades do controle de qualidade possuem a finalidade de garantir que os ensaios necessários e essenciais sejam executados e que os materiais/ Produtos Tradicionais Fitoterápicos não sejam liberados para uso ou venda até que sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.

Art. 228. O controle de qualidade, além das operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

Seção I - Disposições Gerais

Art. 229. A independência do controle de qualidade em relação à produção é considerada fundamental.

Art. 230. Todo fabricante deve possuir um setor de controle de qualidade independente de outros setores e sob a responsabilidade de pessoa com qualificação e experiência apropriada.

Parágrafo único. Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as providências de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.

Art. 231. São exigências básicas para o controle de qualidade:

- I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e testes de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos

intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;

II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletados de acordo com procedimentos e métodos aprovados e por pessoal qualificado do setor de controle de qualidade;

III - devem ser realizadas as qualificações e validações necessárias;

IV - devem ser feitos registros (manuais ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

V - o produto acabado deve possuir a composição qualitativa e/ou quantitativa de acordo com o descrito na notificação ou registro e deve estar em recipiente apropriado e devidamente rotulado;

VI - devem ser registrados os resultados de inspeção e testes realizados nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados;

VII - a avaliação do produto acabado deve incluir revisão e análise da documentação relevante da produção, assim como uma avaliação dos desvios dos procedimentos específicos;

VIII - nenhum lote de produto deve ser liberado para venda ou distribuição antes da certificação por pessoa(s) autorizada(s), desde que esteja em consonância com as especificações constantes da notificação de droga vegetal; e

IX - devem ser retidas amostras suficientes de matérias primas e Produtos Tradicionais Fitoterápicos para permitir uma análise futura do produto, se necessário; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final.

Art. 232. São atribuições adicionais do controle de qualidade:

I - estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade;

II - avaliar, manter e armazenar os padrões de referência;

III - garantir a rotulagem correta dos recipientes de materiais e produtos;

IV - determinar a estabilidade do produto acabado, quando couber; e

V - participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e do monitoramento ambiental.

Parágrafo único. Todas as operações realizadas pelo controle de qualidade devem estar em consonância com procedimentos escritos e registrados.

Art. 233. A avaliação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos deve abranger todos os fatores relevantes, incluindo:

I - as condições de produção;

II - os resultados de controle em processo;

III - a documentação de fabricação, incluindo a embalagem;

IV - o cumprimento das especificações para o produto acabado; e

V - a análise da embalagem final.

Art. 234. O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação, caso necessário.

Seção II - Controle de qualidade de matérias-primas e produtos intermediários, granel e terminados

Art. 235. Todos os ensaios devem seguir as instruções estabelecidas pelos procedimentos escritos e aprovadas para cada material ou Produto Tradicional Fitoterápico.

Parágrafo único. O resultado deve ser verificado pelo controle de qualidade antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.

Art. 236. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.

Art. 237. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado.

Parágrafo único. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.

Art. 238. Durante a amostragem deve-se evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado.

Parágrafo único. Todos os equipamentos utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos.

Art. 239. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos antes e após cada uso e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.

Art. 240. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- I - o nome do material amostrado;
- II - o número do lote;
- III - o número do recipiente amostrado;
- IV - o número da amostra;
- V - a assinatura da pessoa que coletou a amostra; e
- VI - a data da amostragem.

Art. 241. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.

Parágrafo único. As investigações devem ser concluídas e as medidas corretivas adotadas, mantendo-se os registros.

Art. 242. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo controle de qualidade deve garantir que os mesmos sejam testados quanto à conformidade com as especificações de identificação, pureza e outros parâmetros de qualidade.

Parágrafo único. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima.

Art. 243. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento validado

tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado.

Art. 244. A validação deve levar em consideração, no mínimo, os seguintes aspectos:

- I - a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;
- II - o sistema de garantia de qualidade do fabricante da matéria-prima;
- III - as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e
- IV - a natureza da matéria-prima que será utilizada.

Art. 245. Com o sistema de Garantia de Qualidade é possível que um procedimento validado, com vistas à isenção do teste de identificação em todos os recipientes de matérias-primas, possa ser aceito nos seguintes casos:

- I - matérias-primas oriundas de monocultura; ou
- II - matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, para o qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares no sistema de Garantia de Qualidade.

Art. 246. O procedimento previsto no art. 245 não se aplica para aos casos de matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores, distribuidores ou fracionadores.

Art. 247. A qualidade de um lote de matéria-prima deve ser avaliada através de testes em amostras representativas.

§ 1º As amostras retiradas para o teste de identificação podem ser utilizadas para a avaliação a que se refere o "caput" deste artigo.

§ 2º O número de amostras retiradas para o preparo de uma amostra representativa deve ser determinado estatisticamente e especificado em um plano de amostragem.

§ 3º O número de amostras individuais que podem ser misturadas para formar uma amostra composta também deve ser definido levando em consideração a natureza do material, o conhecimento do fornecedor e a homogeneidade da composição da amostra.

Art. 248. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado no ato do recebimento.

Art. 249. O fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida através da validação periódica dos resultados apresentados e através de auditorias às suas instalações o que não exclui a necessidade da realização do teste de identidade.

Art. 250. Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais, ter sua autenticidade assegurada e devem conter as seguintes informações:

- I - a identificação do fornecedor, com a assinatura do funcionário responsável;
- II - o nome e o número de lote do material testado;
- III - a descrição das especificações e dos métodos utilizados; e
- IV - a descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

Art. 251. Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte do registro dos lotes.

Art. 252. Antes de serem liberados os lotes do produto acabado deve ser assegurada sua conformidade com as especificações estabelecidas.

Art. 253. O produto acabado que não atender às especificações estabelecidas, deve ser reprovado.

Art. 254. Os registros de produção e de controle devem ser revisados e se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência deve ser investigado.

§ 1º Se necessário, a investigação a que se refere o "caput" deste artigo deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.

§ 2º Deve haver registro da investigação, o qual deve conter a conclusão a que se chegou e as ações de acompanhamento necessárias.

Art. 255. As amostras retidas de cada lote de produto acabado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após a data de vencimento do seu prazo de validade, devendo ser mantidas em suas embalagens finais e armazenadas sob as condições recomendadas.

Parágrafo único. As quantidades de amostras retidas devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas reanálises completas.

Seção III -Estudos de estabilidade

Art. 256. Os Produtos Tradicionais Fitoterápicos devem apresentar estudos que garantam a estabilidade do produto no prazo de validade proposto.

§ 1º As preparações extemporâneas terão prazo de validade de até um ano, estando isentas de testes de estabilidade.

§ 2º Poderá ser aceito um prazo de validade maior que um ano para as preparações extemporâneas, caso o fabricante apresente resultados de ensaios de estabilidade que garantam a manutenção das características do produto acabado no período proposto.

Art. 257. O controle de qualidade deve avaliar ainda, quando necessário, a estabilidade das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

Art. 258. O desenvolvimento e implementação de um programa escrito de estudo de estabilidade, deve incluir os seguintes elementos:

I - descrição completa da matéria-prima vegetal envolvida no estudo;

II - todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de pureza e as características físicas, bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;

III - previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes;

- IV - cronograma de ensaio para cada Produto Tradicional Fitoterápico;
- V - instruções sobre condições especiais de armazenamento;
- VI - instruções quanto à retenção adequada de amostras; e
- VII - um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

Parágrafo único. A estabilidade do Produto Tradicional Fitoterápico deve ser informada em sua embalagem final, antes da comercialização e os estudos devem ser repetidos após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem, etc.

TÍTULO III -DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 259. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei 6437, de 20 de agosto e 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 260. Os estabelecimentos abrangidos por esta Resolução terão o prazo de 01 (um) ano contados a partir da data de sua publicação para promover as adequações referentes às validações de limpeza, processo e métodos analíticos.

Art. 261. Fica concedido o prazo de um ano para elaboração de todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação dos sistemas computadorizados que já se encontrem instalados, devendo a conclusão dos estudos de validação ocorrer no prazo máximo de 3 (três) anos a partir da data de publicação dessa Resolução.

Parágrafo único. Para os sistemas adquiridos a partir da data de publicação desta Resolução, a validação deverá ser realizada antes do seu uso na rotina em que é aplicado.

Art. 262. Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

RESOLUÇÃO - RDC Nº 69, DE 08 DE DEZEMBRO DE 2014

DOU DE 09/12/2014

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Insumos Farmacêuticos Ativos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, inciso V e §§ 1º e 3º do art. 5º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, publicada no DOU de 02 de junho de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, em reunião realizada em 20 de novembro de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

TÍTULO I - DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Os estabelecimentos fabricantes de insumos farmacêuticos ativos devem cumprir as diretrizes estabelecidas na presente Resolução.

Art. 2º Para os efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

- I - água-mãe: líquido residual que permanece após a cristalização ou processo de separação. A água-mãe pode conter materiais não reativos, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e/ou impurezas;
- II - amostra de retenção ou de referência: amostra de insumo farmacêutico ativo, conservada pelo fabricante, devidamente identificada para avaliação futura da qualidade do lote;
- III - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise.
- IV - área: espaço físico delimitado onde são realizadas operações sob condições ambientais específicas;
- V - área dedicada: área destinada à produção de uma única classe de insumos farmacêuticos ativos;
- VI - área limpa: área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior;
- VII - banco de células: coleção de frascos contendo alíquotas de suspensão de células de composição uniforme e derivados de um único conjunto de células, preservados sob condições definidas que garantam estabilidade no armazenamento;
- VIII - banco de células mestre: cultura derivada de uma única colônia ou uma única célula totalmente caracterizada, distribuída em frascos numa operação única. Possui composição uniforme e é preservado sob condições definidas;
- IX - banco de células de trabalho: cultura de células preparada a partir do banco de células mestre sob condições de cultivo definidas, preservada sob condições definidas e usada para iniciar a cultura de células na produção;
- X - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados

por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões;

XI - CAS - Chemical Abstracts Service: referência internacional de substâncias químicas;

XII - contaminação: introdução indesejada de impurezas de natureza química, microbiológica ou corpo estranho na matéria-prima, intermediário ou no insumo farmacêutico ativo durante a produção, amostragem, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

XIII - contaminação-cruzada: contaminação de um material com outro material;

XIV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção para monitorar e, se necessário, ajustar o processo de forma a assegurar que o intermediário ou o insumo farmacêutico ativo esteja em conformidade com as suas especificações;

XV - crítico: define uma etapa do processo, uma condição do processo, uma exigência de teste, parâmetro ou item relevante que deve ser controlado, dentro dos critérios pré-determinados, para assegurar que o insumo farmacêutico ativo cumpra com sua especificação;

XVI - cultura de células: derivada de um ou mais frascos do banco de células de trabalho, usada na produção de produtos biológicos;

XVII - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo farmacêutico ativo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento pré-estabelecidas;

XVIII - data de validade: data presente na embalagem/rótulo que define o tempo durante o qual o insumo farmacêutico ativo poderá ser usado, caracterizado como período de vida útil e fundamentado nos estudos de estabilidade específicos, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidas;

XIX - DCB - Denominação Comum Brasileira: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo Órgão Federal responsável pela Vigilância Sanitária;

XX - DCI - Denominação Comum Internacional: denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pela Organização Mundial da Saúde;

XXI - derivado vegetal: produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros;

XXII - desvio: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;

XXIII - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização, quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

XXIV - especificação: é a descrição detalhada dos requisitos a que devem atender os materiais usados ou obtidos durante a fabricação.

Servem como base para a avaliação da qualidade;

XXV - extratos: preparações de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir de matéria-prima de origem vegetal, preparados por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente etanol, água ou outro solvente adequado;

XXVI - fabricação: todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XXVII - fermentação clássica: refere-se ao processo que usa microorganismo existente na natureza e/ou modificado por métodos convencionais (ex. irradiação ou mutagênese química) para produção de insumos farmacêuticos ativos;

XXVIII - fórmula padrão/mestra: documento ou conjunto de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem, com as quantidades a serem empregadas,

incluindo descrição dos equipamentos, procedimentos e precauções necessárias para produzir e embalar uma determinada quantidade de insumo farmacêutico ativo e as instruções e controles que deverão ser cumpridos durante o processo;

XXIX - gerenciamento de risco: processo sistemático de avaliação, controle, comunicação e revisão dos riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo;

XXX - impureza: qualquer componente não desejável, presente nas matérias-primas, nos materiais auxiliares, nos intermediários ou no insumo farmacêutico ativo;

XXXI - inativação viral: processo que aumenta a segurança do produto através da morte de eventuais vírus contaminantes;

XXXII - insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e o funcionamento do organismo humano;

XXXIII - instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar as atividades de fabricação;

XXXIV - intermediário: substância que sofre mudança molecular ou purificação, obtida durante as etapas de processamento antes de transformar-se em um insumo farmacêutico ativo;

XXXV - líquido extrator: líquido ou mistura de líquidos tecnologicamente apropriados e toxicologicamente seguros, empregados para retirar da forma mais seletiva possível as substâncias ou fração ativa contida na droga vegetal ou planta fresca;

XXXVI - lote: quantidade específica de produto obtido por um processo ou série de processos, de modo que seja homogêneo, dentro dos limites especificados. No caso de produção contínua, um lote pode corresponder a uma fração definida da produção. O tamanho do lote pode ser definido também por uma quantidade fixada ou por quantidade produzida em um intervalo de tempo fixo;

XXXVII - marcador: componente ou classe de compostos químicos, tais como, alcalóides, flavonóides, ácidos graxos, etc., presente na matéria-prima vegetal, 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;

XXXVIII - material: termo usado para denotar matéria-prima (materiais de partida, reagentes, solventes), materiais auxiliares, intermediários, insumos farmacêuticos ativos e materiais de embalagem e rotulagem;

XXXIX - material de embalagem: qualquer material, incluindo impresso, empregado na embalagem de um insumo farmacêutico ativo, mas excluindo qualquer outra embalagem usada para transporte ou envio. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto;

XL - material de partida: substância química utilizada na produção de insumo farmacêutico ativo, que é normalmente incorporada como importante fragmento estrutural. Sua estrutura química, propriedades e características físicas e químicas, bem como o perfil de impurezas devem estar bem definidos;

XLI - materiais auxiliares: materiais, excluindo-se solventes, usados como auxiliares na produção de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, que não participam da reação química ou biológica propriamente dita;

XLII - matéria-prima: termo usado para denotar material de partida, reagente, solvente e catalisador para uso na produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos;

XLIII - matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado vegetal;

XLIV - nomenclatura botânica: espécie;

XLV - nomenclatura botânica completa: espécie, autor do binômio, variedade, quando aplicável,

e família;

XLVI - número de lote: qualquer combinação de números e/ou letras que identificam um determinado lote, por meio do qual se pode rastrear o histórico completo da fabricação;

XLVII - ordem de produção: documento, ou conjunto de documentos, a ser preenchido com os dados obtidos durante a produção de um insumo farmacêutico ativo e que contemple as informações da fórmula mestre/fórmula padrão;

XLVIII - padrão de referência primário: uma substância completamente caracterizada, cujo elevado grau de pureza e autenticidade foram demonstrados por meio de testes analíticos, podendo ser obtida de uma entidade oficialmente reconhecida ou preparada internamente;

XLIX - padrão de referência secundário: substância de qualidade e de pureza estabelecidas, comparada a um padrão de referência primário.

L - planta medicinal: espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos;

LI - planta medicinal fresca: qualquer espécie vegetal com finalidade medicinal, usada logo após a colheita/coleta, sem passar por qualquer processo de secagem;

LII - procedimento operacional padrão: procedimento escrito e aprovado que estabelece instruções detalhadas para a realização de operações específicas na fabricação de insumo farmacêutico ativo e outras atividades de natureza geral;

LIII - processo: conjunto de operações unitárias, obedecendo a técnicas, normas e especificações;

LIV - processo biotecnológico: refere-se ao uso de células ou organismos que foram gerados ou modificados pela técnica de DNA recombinante, hibridoma ou outra tecnologia para produzir insumos farmacêuticos ativos. Os insumos farmacêuticos ativos produzidos por processos biotecnológicos normalmente são formados por substâncias de alta massa molecular, como as proteínas e polipeptídeos.

Certos insumos farmacêuticos ativos de baixa massa molecular, como os antibióticos, aminoácidos, vitaminas e carboidratos, podem também ser obtidos por tecnologia de DNA recombinante;

LV - produção: todas as operações envolvidas no preparo do insumo farmacêutico ativo, desde o recebimento dos materiais, passando pelo processamento e embalagem;

LVI - produção de insumos farmacêuticos ativos obtidos por cultura de células ou fermentação: envolve processos biológicos como o cultivo de células ou extração e purificação do produto de interesse.

Podem existir etapas de processo adicionais, tal como modificação, físico-química, que fazem também parte do processo de fabricação.

As matérias-primas utilizadas (meio de cultura, tampão, antiespumantes, entre outros) podem ser fontes potenciais para crescimento de contaminantes microbiológicos. Dependendo da origem, do método de preparação e uso pretendido do insumo farmacêutico ativo, o controle de carga microbiana, da contaminação viral e/ou de endotoxina durante a fabricação podem ser necessários;

LVII - qualificação: ação de provar e de documentar que equipamentos, ou os sistemas subordinados, estão devidamente instalados, operam corretamente e conduzem aos resultados esperados;

LVIII - quarentena: situação/condição de materiais isolados fisicamente ou por outros meios efetivos enquanto aguardam decisão subsequente de aprovação ou reprovação;

LIX - registro de lote: conjunto de registros das etapas de fabricação e controle da qualidade de um determinado lote;

LX - remoção viral: processo que aumenta a segurança do produto através da remoção ou separação de eventuais vírus do produto de interesse;

LXI - rendimento esperado: quantidade ou porcentagem do rendimento teórico do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, estabelecida para uma fase da produção baseada em dados

obtidos no desenvolvimento, na escala piloto ou na produção;

LXII - rendimento teórico: quantidade que seria produzida em uma fase da produção baseada na quantidade do material a ser usado, na ausência de qualquer perda ou erro na produção real;

LXIII - reprocesso: introdução de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo, incluindo aqueles que não se encontram dentro das especificações, de volta a uma ou mais operações unitárias (exemplo: cristalização, filtração, destilação, centrifugação, moagem, decantação etc.) que já fazem parte do processo de produção estabelecido;

LXIV - retrabalho: ato de submeter um intermediário ou um insumo farmacêutico ativo, que não está conforme aos padrões ou às especificações, a uma ou mais etapas de processamento, que são diferentes do processo de produção estabelecido, para atingir a qualidade aceitável;

LXV - revalidação: repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos;

LXVI - rótulo: identificação impressa, litografada, pintada, gravada a fogo, a pressão ou auto-adesiva, aplicada diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros ou qualquer protetor de embalagem externo ou interno, não podendo ser removida ou alterada durante o uso do produto e durante o seu transporte ou armazenamento;

LXVII - substrato celular: células microbianas ou linhagens celulares de origem animal ou humana que possuem o potencial para a geração do produto biológico/biotecnológico de interesse;

LXVIII - testes indicativos de estabilidade: métodos analíticos quantitativos validados capazes de detectar, de forma específica, exata e sem interferências, as mudanças das propriedades químicas, físicas ou microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo, de seus produtos de degradação e de outros componentes de interesse, ao longo do tempo;

LXIX - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados;

LXX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de intermediários e insumos farmacêuticos ativos destinados à venda;

LXXI - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do intermediário e do insumo farmacêutico ativo, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais que, por sua vez, são avaliados para determinar se podem ocasionar situações críticas.

TÍTULO II - REGULAMENTO TÉCNICO

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 3º Esta Resolução estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos.

Art. 4º O fabricante de insumos farmacêuticos ativos deve assegurar que estes sejam adequados para o uso pretendido e que estejam de acordo com os requisitos de qualidade e pureza.

Art. 5º O fabricante é responsável pela qualidade do insumo farmacêutico ativo por ele fabricado.

Art. 6º O fabricante deve apresentar evidências do cumprimento das boas práticas de fabricação, a partir das etapas em destaque na tabela descrita no anexo 1.

§ 1º Há incremento nas boas práticas de fabricação conforme o processo evolui das etapas iniciais para os estágios finais de fabricação.

§ 2º A empresa deve documentar a justificativa técnica para a definição do material de partida.

CAPÍTULO II - DO GERENCIAMENTO DA QUALIDADE

Seção I - Princípios

Art. 7º Cada fabricante deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para o gerenciamento da qualidade, que envolva a participação ativa da gerência e de todo pessoal envolvido na fabricação.

Art. 8º O sistema para o gerenciamento da qualidade deve abranger a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos, os recursos e as atividades necessárias para assegurar que o insumo farmacêutico ativo esteja em conformidade com as especificações pretendidas.

Parágrafo único. Todas as atividades relacionadas ao gerenciamento da qualidade devem ser definidas e documentadas.

Art. 9º A empresa fabricante deve possuir uma unidade da qualidade que seja responsável por assegurar que insumos farmacêuticos ativos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos e que possam ser utilizados para os fins propostos.

Art. 10º A unidade da qualidade, mencionada no artigo 9º, deve ser independente da produção, e deve compreender as responsabilidades da garantia de qualidade e do controle da qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade pode ser representada por departamentos separados de controle de qualidade e garantia de qualidade ou por um indivíduo ou grupo, dependendo do tamanho e da estrutura da organização.

Art. 11º A liberação de um lote para comercialização deve ser realizada por pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com procedimentos aprovados, por meio da revisão da documentação do lote.

Art. 12º Todas as atividades relacionadas à qualidade devem ser registradas no momento da sua execução.

Art. 13º Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para investigar desvios de um lote do insumo farmacêutico ativo fora das especificações.

Art. 14º Todos os desvios devem ser documentados e explicados e os desvios críticos devem ser investigados.

§ 1º Deve ser feita uma avaliação criteriosa de desvios recorrentes.

§ 2º A investigação deve ser estendida a outros lotes do mesmo produto e a outros produtos que possam estar associados ao desvio, quando necessário.

§ 3º Deve ser feito um registro sobre o resultado da investigação, o qual deve incluir as conclusões e as providências tomadas.

§ 4º Nenhum material deve ser liberado ou utilizado antes de conclusão satisfatória pela unidade da qualidade.

Art. 15º Deve haver procedimentos para notificar a unidade da qualidade sempre que ocorrerem desvios de qualidade, incluindo as ações relacionadas.

Seção II - Gerenciamento de risco

Art. 16º Quando o sistema de qualidade da empresa utilizar gerenciamento de risco, este deve ser projetado incorporando o preceito das boas práticas de fabricação.

Art. 17º O sistema de gerenciamento de risco deve assegurar que a avaliação do risco seja baseada em conhecimento científico e experiência com o processo.

Parágrafo único. Os níveis de formalidade e de documentação do processo de gerenciamento de riscos da qualidade são proporcionais ao nível de risco.

Seção III - Responsabilidades

Art. 18º Os postos principais da produção e da unidade da qualidade devem ser ocupados por pessoas pertencentes ao quadro efetivo da empresa, cujo turno de trabalho seja compatível com as atividades atribuídas à função.

Parágrafo único. Ainda que haja a necessidade de delegação de algumas funções, as responsabilidades da unidade da qualidade não podem ser delegadas.

Art. 19º A unidade da qualidade deve estar envolvida em todas as atividades relacionadas à qualidade.

Parágrafo único. A unidade da qualidade deve revisar e aprovar todos os documentos relacionados com o sistema da qualidade.

Art. 20º As responsabilidades da unidade da qualidade devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as atividades de:

I - estabelecer e monitorar um sistema para liberar ou rejeitar matérias-primas, intermediários, materiais de embalagem e rotulagem;

II - liberar ou rejeitar todos os insumos farmacêuticos ativos e/ou intermediários para a venda;

III - assegurar que os desvios críticos sejam investigados e as ações corretivas e preventivas implementadas;

IV - gerenciar as atividades para a guarda, armazenamento e documentação das amostras de retenção;

V - aprovar os procedimentos, especificações e instruções que impactam na qualidade do insumo farmacêutico ativo;

VI - aprovar o programa de auto-inspeção e certificar-se de sua execução;

VII - aprovar as especificações técnicas para contratação de serviços de terceirização relacionados à fabricação e controle da qualidade de insumos farmacêuticos ativos;

VIII - aprovar mudanças que afetem a qualidade do insumo farmacêutico ativo;

IX - aprovar plano mestre, protocolos e relatórios de validação e assegurar que sejam feitas as validações necessárias;

X - assegurar que as reclamações e devoluções relacionadas à qualidade sejam registradas, investigadas e, quando necessário, as ações corretivas e preventivas implementadas;

XI - assegurar que exista um sistema eficaz de manutenção e calibração de equipamentos e sua correta execução;

XII - assegurar que os estudos de estabilidade sejam conduzidos;

XIII - executar revisões de qualidade do produto;

XIV - avaliar o programa de monitoramento ambiental de áreas produtivas;

XV - aprovar o programa de treinamento e assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal;

XVI - avaliar a necessidade de recolhimento do insumo farmacêutico ativo;

XVII - elaborar, atualizar e revisar:

a) especificações e métodos analíticos para matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, controles em processo e materiais de embalagem;

b) procedimentos de amostragem;

c) procedimentos para monitoramento ambiental das áreas produtivas; e

d) procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de referência.

XVIII - emitir certificado de análise de cada lote de material analisado;

XIX - assegurar a correta identificação dos reagentes, materiais, instrumentos e equipamentos de laboratório;

XX - assegurar a realização da validação das metodologias analíticas;

XXI - investigar os resultados fora de especificação, de acordo com procedimentos definidos;

XXII - executar todos os ensaios necessários; e

XXIII - revisar todos os registros das etapas críticas da produção e do controle de qualidade antes da liberação do insumo farmacêutico ativo para a venda.

Art. 21º As responsabilidades da produção devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as atividades de:

I - participar da elaboração e revisão da fórmula-padrão/mestre;

II - distribuir as ordens de produção dos intermediários ou insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos definidos;

III - produzir intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com procedimentos aprovados;

IV - assegurar que os registros de produção sejam efetuados e revisados;

V - assegurar que todos os desvios da produção sejam registrados e avaliados, e que os desvios críticos sejam investigados e suas conclusões registradas;

VI - assegurar que as instalações e equipamentos encontremse devidamente identificados e sejam limpos de forma adequada; e

VII - assegurar que os equipamentos estejam calibrados e qualificados e a manutenção seja realizada.

Seção IV - Revisão da qualidade

Art. 22º Revisões regulares da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem ser conduzidas pelo menos anualmente, com o objetivo de verificar a consistência do processo.

Art. 23º As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos devem considerar todos os lotes fabricados e incluir no mínimo:

- I - revisão dos controles em processos críticos realizados e dos resultados dos testes críticos do insumo farmacêutico;
- II - revisão de todos os lotes que não se encontraram conforme a especificação;
- III - revisão de todos os desvios críticos e não conformidades e as investigações relacionadas;
- IV - revisão das mudanças realizadas nos processos ou métodos analíticos;
- V - revisão dos resultados do programa de monitoramento da estabilidade;
- VI - revisão de todas as devoluções, reclamações e recolhimentos relacionados à qualidade;
- VII - efetividade das ações corretivas; e
- VIII - análise das tendências que possam alterar o perfil de impurezas estabelecido.

Parágrafo único. As revisões da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos que não forem realizadas anualmente devem ser justificadas.

Art. 24º Os dados da revisão da qualidade do produto devem ser avaliados e, se necessário, ações pertinentes devem ser tomadas e documentadas.

Seção V - Auto-Inspeção da Qualidade

Art. 25º As auto-inspeções devem ser realizadas, no mínimo, anualmente e de acordo com um cronograma aprovado.

Art. 26º A equipe de auto-inspeção deve ser formada por profissionais qualificados e familiarizados com as boas práticas de fabricação.

Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos e devem possuir o máximo de independência possível em relação à área que será inspecionada.

Art. 27º A auto-inspeção deve ser documentada e o relatório gerado deve conter, no mínimo:

- I - resultado da auto-inspeção;
- II - avaliações e conclusões;
- III - não conformidades detectadas; e
- IV - ações corretivas e preventivas recomendadas, responsáveis e prazos estabelecidos para o atendimento.

Art. 28º As ações corretivas para as não-conformidades observadas no relatório de auto-inspeção devem ser implementadas e concluídas no prazo informado.

CAPÍTULO III - DO PESSOAL

Art. 29º Deve haver pessoal qualificado em número adequado, com instrução, treinamento e experiência para executar, supervisionar e gerenciar as atividades de fabricação dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. As responsabilidades e autoridades individuais devem estar estabelecidas, registradas, compreendidas e aplicadas por todos os envolvidos.

Art. 30º A empresa deve possuir um organograma, e os funcionários não devem acumular responsabilidades de forma que a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos seja colocada em risco.

Art. 31º O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, promover treinamento de todo o pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo.

§ 1º Todo o pessoal deve conhecer os princípios das Boas Práticas de Fabricação e receber treinamento inicial e contínuo.

§ 2º O treinamento deve ser conduzido regularmente por profissionais qualificados e deve cobrir, no mínimo, as operações que o funcionário executa e os requisitos de boas práticas de fabricação relacionados às suas funções.

§ 3º Devem ser mantidos registros dos treinamentos e estes devem ser avaliados periodicamente.

§ 4º Todos os funcionários devem ser motivados a apoiar a empresa na manutenção dos padrões da qualidade.

§ 5º O pessoal que trabalha em áreas limpas e em áreas onde há risco de contaminação, nas quais são manipulados materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, devem receber treinamento específico.

§ 6º Todas as pessoas devem ser treinadas nas práticas de higiene pessoal e segurança.

§ 7º O treinamento deve incluir informações sobre a conduta em caso de doenças contagiosas ou lesão exposta.

Art. 32º Todos os funcionários devem ser submetidos a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, de acordo com as atividades desempenhadas.

Parágrafo único. Todas as pessoas com suspeita ou confirmação de doença infecciosa ou lesão exposta não podem executar atividades que comprometam a qualidade do insumo farmacêutico ativo, e devem ser afastadas dessas atividades até que a condição de saúde não represente risco à qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 33º O pessoal deve evitar o contato direto com intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

Art. 34º Para que seja assegurada a proteção dos insumos farmacêuticos ativos e dos intermediários contra contaminação, os funcionários devem vestir uniformes limpos e apropriados a cada área de produção.

§ 1º Os uniformes, quando forem reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes adequados e fechados, até que sejam lavados e quando for necessário, desinfetados ou esterilizados.

§ 2º Deve ser estabelecida a frequência de troca dos uniformes e os descartes dos uniformes

devem seguir procedimentos operacionais.

§ 3º O fornecimento e a lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

Art. 35º Para que seja assegurada a proteção dos funcionários e do produto, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI), de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 36º Fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais não pode ser permitido nas áreas de produção e controle de qualidade.

Art. 37º Não deve ser permitido uso de jóias, relógios, acessórios, bem como maquiagem em áreas onde há exposição do produto.

Art. 38º Pessoas não treinadas devem ser proibidas de entrar nas áreas de produção e, se isso for inevitável, essas pessoas devem ser orientadas e acompanhadas por profissional designado.

Art. 39º O fabricante deve tomar providências no sentido de evitar a entrada de pessoas não autorizadas nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Parágrafo único. As pessoas que não trabalham nestas áreas não devem utilizá-las como passagem.

CAPÍTULO IV - DOS EDIFÍCIOS E DAS INSTALAÇÕES

Art. 40º Os edifícios e as instalações devem ser localizados, projetados, construídos, adaptados e mantidos de forma que sejam adequados às operações a serem executadas.

Parágrafo único. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza adequada e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer situação que possa afetar a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos, a preservação do meio ambiente e segurança dos funcionários.

Art. 41º As instalações devem possuir ambientes que, quando considerados em conjunto com as medidas destinadas a proteger as operações de fabricação e fluxo produtivo, apresentem risco mínimo de contaminação dos materiais ou produtos neles manipulados.

Art. 42º As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

Art. 43º Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 44º O fornecimento de energia elétrica, a iluminação e o sistema de tratamento de ar devem ser apropriados de modo a não afetar direta ou indiretamente a fabricação dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos e o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 45° O laboratório de controle de qualidade deve ser separado das áreas de produção.

Parágrafo único. Áreas usadas para controles em processo podem estar localizadas nas áreas produtivas desde que as operações do processo produtivo não afetem adversamente a exatidão das medidas e desde que o laboratório e suas operações não afetem adversamente o processo produtivo dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 46° As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitirem a máxima proteção contra a entrada de insetos e outros animais.

Parágrafo único. Equipamentos alocados em locais abertos devem ser devidamente fechados para fornecer proteção adequada ao produto.

Seção I - Áreas de armazenamento

Art. 47° As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais, tais como matérias-primas, materiais de embalagem, intermediários e insumos farmacêuticos ativos, nas condições de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido e recolhido.

Art. 48° As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem, não permitindo a contaminação cruzada e ambiental.

Parágrafo único. As áreas de armazenamento devem ser limpas e mantidas em temperatura e umidade compatível com os materiais armazenados. Estas condições, quando requeridas, devem ser controladas ou monitoradas e registradas.

Art. 49° Nas áreas de recebimento e expedição, os materiais devem ser protegidos das variações climáticas e ambientais.

Parágrafo único. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais recebidos sejam limpos antes de serem estocados.

Art. 50° Os materiais em quarentena devem estar em área separada e demarcada na área de armazenamento.

§ 1° Os materiais devem ser identificados individualmente a fim de impedir trocas acidentais.

§ 2° Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer a mesma segurança, garantindo a não liberação para uso ou comercialização.

Art. 51° Deve existir área para a coleta de amostras, quando aplicável.

Parágrafo único. Se a amostragem for feita na área de armazenamento, esta deve possuir ambiente específico para essa finalidade com equipamentos de coleta de amostra que não venham a comprometer a qualidade da amostra ou do material amostrado.

Art. 52° O armazenamento de materiais devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área devidamente identificada.

Art. 53° Os materiais altamente reativos, as substâncias que apresentam riscos de dependência, incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocados em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

Seção II - Sala de pesagem

Art. 54° As salas e áreas de pesagem devem ser projetadas exclusivamente para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado, quando aplicável, que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

Seção III - Área de Produção

Art. 55° As instalações físicas devem estar dispostas segundo o fluxo operacional, de forma a permitir que a produção corresponda à sequência das operações e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 56° As áreas de produção devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão, negligência ou aplicação errônea de qualquer etapa de produção.

Art. 57° Tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetados e instalados de modo a facilitar a limpeza.

Parágrafo único. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Art. 58° Os ralos e canaletas devem ser de tamanhos adequados e projetados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gás, e mantidos fechados quando não interferir na segurança.

Art. 59° As áreas de produção, quando aplicável, devem possuir sistema de ventilação efetivo, com unidades de tratamento de ar com filtração apropriada aos produtos nela manipulados.

Parágrafo único. As áreas devem ser regularmente monitoradas durante o período de produção e em repouso, a fim de assegurar o cumprimento das especificações da área.

Art. 60° A secagem de intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve ser feita em sistemas fechados ou em salas dedicadas a esse fim.

§ 1° As salas de secagem de intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser providas de sistemas de exaustão adequados, inclusive com a neutralização e coleta do resíduo, não permitindo a contaminação do ar externo.

§ 2° As superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso,

impermeável e resistente, livre de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, permitindo a sanitização e evitando a liberação de partículas.

Art. 61° As instalações físicas para a embalagem dos insumos farmacêuticos ativos devem ser projetadas de forma a evitar a ocorrência de misturas ou contaminação cruzada.

Art. 62° As atividades de produção de quaisquer materiais não farmacêuticos altamente tóxicos, tais como herbicidas e pesticidas não podem ser realizadas nas mesmas instalações e equipamentos usados para a produção de insumo farmacêutico ativo.

Seção IV - Área de controle de qualidade

Art. 63° Os laboratórios de controle da qualidade devem ser projetados de forma a facilitar as operações neles realizadas e devem dispor de espaço suficiente para evitar a ocorrência de mistura e de contaminação cruzada.

Art. 64° O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados e deve possuir um conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para a realização das análises e a proteção da saúde ocupacional.

Art. 65° Caso necessário, devem existir salas separadas para proteger determinados instrumentos e equipamentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

Seção V - Áreas auxiliares

Art. 66° As salas de descanso e refeitório devem ser separadas das demais áreas.

Art. 67° Vestiários, lavatórios e sanitários devem ser de fácil acesso e apropriados ao número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento e devem estar sempre limpos e sanitizados.

Art. 68° As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção, controle da qualidade e almoxarifados.

Parágrafo único. Caso as ferramentas e as peças de reposição sejam mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em locais reservados e identificados.

Seção VI - Áreas dedicadas

Art. 69° Os insumos farmacêuticos ativos altamente sensibilizantes (tais como penicilinas,

cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados betalactâmicos) devem ser produzidos em área dedicada, incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos.

Art. 70° Os insumos farmacêuticos ativos de natureza infecciosa, alta atividade farmacológica ou alta toxicidade, tais como alguns esteroides e substâncias citotóxicas, devem ser produzidos em área dedicada, incluindo instalações, sistemas de ar e equipamentos.

§ 1° É permitido o compartilhamento de áreas e equipamentos para os produtos mencionados no caput deste artigo, desde que sejam estabelecidos e mantidos procedimentos de limpeza e/ou inativação validados.

§ 2° O compartilhamento deve ser precedido de análise de risco contemplando a identificação, análise, avaliação e mitigação dos riscos associados, bem como a decisão quanto à aceitabilidade dos riscos residuais.

Art. 71° Devem ser estabelecidas e implementadas medidas apropriadas para prevenir contaminação cruzada proveniente do movimento de pessoas, materiais, utensílios, entre outros, de áreas dedicadas para outras áreas.

Seção VII - Utilidades

Art. 72° Todas as utilidades que interferem na qualidade do produto, tais como vapor, gases, ar comprimido e sistema de tratamento de ar, devem ser identificadas, qualificadas e apropriadamente monitoradas, devendo ser adotadas ações corretivas quando estiverem fora dos limites especificados.

Art. 73° As plantas das utilidades devem estar atualizadas e ser disponibilizadas quando solicitadas.

Art. 74° Devem existir sistemas e equipamentos de ventilação, filtração de ar e de exaustão, quando apropriado, os quais devem ser projetados e construídos para minimizar riscos de contaminação e de contaminação cruzada, particularmente nas áreas onde os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos são expostos ao ambiente.

Art. 75° Quando o ar for recirculado nas áreas de produção, medidas adequadas devem ser tomadas para minimizar o risco de contaminação e contaminação cruzada.

Art. 76° As tubulações instaladas permanentemente devem ser apropriadamente identificadas individualmente, por documentação, sistemas computadorizados ou por meios alternativos.

Parágrafo único. As tubulações devem estar localizadas de maneira a evitar riscos de contaminação dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 77° Quando apropriado, devem ser utilizados drenos de tamanho adequado e com quebra de ar ou dispositivo adequado para evitar refluxo.

Seção VIII - Água

Art. 78° A água utilizada na produção dos insumos farmacêuticos ativos deve ser monitorada e adequada para o uso pretendido.

Art. 79° A qualidade mínima aceitável da água utilizada na produção de insumos farmacêuticos ativos deve ser potável.

Parágrafo único. Qualquer parâmetro de qualidade que não esteja na condição estabelecida no caput deste artigo deve ser justificado.

Art. 80° Quando a qualidade da água potável for insuficiente para assegurar a qualidade do insumo farmacêutico ativo e especificações químicas e/ou microbiológicas mais restritas da água forem necessárias, devem ser estabelecidas especificações adequadas para os atributos físico-químicos, contagem total de microrganismos e/ou endotoxinas.

Art. 81° Quando a água usada no processo for tratada pelo fabricante, o sistema de tratamento deve ser validado e monitorado.

Art. 82° Quando o fabricante de um insumo farmacêutico ativo não estéril pretende comercializá-lo para a fabricação de medicamentos estéreis, a água utilizada nas etapas finais de isolamento e purificação deve ser monitorada e controlada quanto à contagem microbiana total e endotoxinas.

Art. 83° Quando os resultados dos testes analíticos da água estiverem fora dos limites estabelecidos, as causas devem ser apuradas e ações preventivas e corretivas devem ser implementadas e registradas.

Seção IX - Sanitização

Art. 84° As áreas usadas na fabricação de insumos farmacêuticos ativos devem ser mantidas em condições de limpeza e sanitização adequadas.

Art. 85° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos contendo as responsabilidades, as programações de limpeza e sanitização, os métodos, os equipamentos e os materiais a serem usados na limpeza dos edifícios e instalações.

Art. 86° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos para o uso de raticidas, inseticidas, fungicidas, fumegantes, sanitizantes e agentes de limpeza utilizados para prevenir a contaminação de equipamentos, matérias-primas, material de embalagem e rotulagem, intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

Seção X - Gerenciamento de Resíduos

Art. 87° Devem existir procedimentos escritos para o destino de efluentes sólidos, líquidos ou gasosos, de acordo com as normas ou legislações que regulem o controle da poluição do meio ambiente, as quais devem ser de conhecimento prévio de todos os funcionários que trabalham com os efluentes.

Art. 88° Os efluentes sólidos, líquidos ou gasosos resultantes da fabricação, dos edifícios e das áreas circunvizinhas devem estar dispostos de maneira segura e sanitária até a sua destinação.

Parágrafo único. Os recipientes e as tubulações para o material de descarte devem estar identificados.

Art. 89° Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza.

§ 1° Devem ser estabelecidos a destinação, os controles efetuados e o local de lançamento dos resíduos e efluentes tratados.

§ 2° Devem ser registrados os controles realizados e a sua frequência.

CAPÍTULO V - DOS EQUIPAMENTOS

Art. 90° Os equipamentos utilizados na produção dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos devem ser projetados, ter dimensões adequadas e localização que facilitem o uso, limpeza, sanitização e manutenção.

Art. 91° Os equipamentos devem ser construídos de modo que as superfícies que entrem em contato com as matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos não alterem a qualidade desses materiais.

Art. 92° Deve ser estabelecida a qualificação dos equipamentos.

Art. 93° Substâncias envolvidas com a operação dos equipamentos e que possam alterar a qualidade dos insumos farmacêuticos ativos não devem entrar em contato com estes.

Art. 94° Equipamentos e recipientes devem ser utilizados fechados.

Parágrafo único. Quando forem abertos, devem ser adotados procedimentos para evitar o risco de contaminação.

Seção I - Manutenção de equipamento e limpeza

Art. 95° Devem ser estabelecidos os procedimentos escritos e as programações para a manutenção preventiva e corretiva dos equipamentos, incluindo a responsabilidade pela manutenção.

Parágrafo único. Devem ser mantidos os registros.

Art. 96° Devem ser estabelecidos procedimentos escritos de limpeza e/ou sanitização de equipamentos e sua liberação subsequente para o uso na produção.

Parágrafo único. Devem estar incluídos nos procedimentos:

- I - responsável pela limpeza do equipamento;
- II - programações da limpeza e/ou sanitização;
- III - descrição completa dos métodos e dos materiais de limpeza, incluindo a diluição dos agentes de limpeza utilizados;
- IV - quando apropriadas, instruções para desmontar e remontar cada peça do equipamento para assegurar a limpeza e/ou sanitização;
- V - instruções para a remoção ou invalidação de identificação do lote anterior;
- VI - instruções para proteger de contaminação os equipamentos limpos, antes de seu uso;
- VII - inspeção da limpeza dos equipamentos imediatamente antes da utilização, se possível; e
- VIII - quando apropriado, o tempo máximo entre a limpeza do equipamento e o próximo uso.

Art. 97° Os utensílios devem ser limpos, armazenados e, quando apropriado, sanitizados ou esterilizados para prevenir a contaminação.

Art. 98° Equipamento de uso não exclusivo deve ser limpo entre a produção de diferentes materiais para evitar a contaminação cruzada.

Art. 99° O estabelecimento de critérios de aceitação para resíduos e a escolha de procedimentos e agentes de limpeza devem ser definidos e justificados.

Art. 100° O equipamento deve ser identificado de acordo com a sua situação de limpeza.

Seção II - Calibração

Art. 101° Os equipamentos críticos devem ser calibrados de acordo com procedimentos escritos e uma programação estabelecida.

Art. 102° As calibrações do equipamento devem ser executadas utilizando padrões certificados ou padrões rastreáveis aos padrões certificados e seus registros mantidos.

Art. 103° A condição atual da calibração deve ser conhecida e passível de verificação.

Art. 104° Instrumentos que não se encontram adequados aos critérios de calibração não devem ser utilizados.

Art. 105° Os desvios dos padrões de calibração para instrumentos críticos devem ser investigados para determinar se estes podem ter tido um impacto sobre a qualidade do(s) intermediário(s) ou insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) fabricado(s) com este equipamento desde a última calibração bem sucedida.

CAPÍTULO VI - DA DOCUMENTAÇÃO E DOS REGISTROS

Art. 106° Os dados devem ser registrados de modo confiável, por meio manual, sistema de processamento eletrônico ou outros meios.

§ 1° As fórmulas padrão/mestre e os procedimentos escritos relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis, assim como a exatidão dos dados registrados deve ser conferida.

§ 2° Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, deve ser assegurado que:

I somente pessoas designadas possam modificar os dados arquivados nos computadores;

II haja registro das alterações realizadas;

III o acesso aos computadores seja restrito por senhas ou outros meios;

IV a entrada de dados considerados críticos seja conferida por uma pessoa designada, diferente daquela que fez os registros ou conferida pelo próprio sistema; e

V os registros eletrônicos dos dados dos lotes sejam protegidos por transferência de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outro meio.

Seção I - Sistema de documentação e especificações

Art. 107° Toda a documentação relacionada à fabricação de insumos farmacêuticos ativos deve ser preparada, revisada, aprovada, atualizada e distribuída de acordo com os procedimentos escritos.

Parágrafo único. Os documentos originais podem ser arquivados por meio de formulário em papel, meio eletrônico ou outras formas adequadas de arquivamento de documentos.

Art. 108° Documentos não devem ter rasuras e devem estar disponíveis e assinados pelos respectivos responsáveis.

Parágrafo único. Os registros alterados devem possibilitar a identificação do dado anterior e estar assinados e datados pelo responsável.

Art. 109° Os dados devem ser registrados nos espaços respectivos imediatamente após executadas as atividades e devem identificar a pessoa responsável pela execução.

Parágrafo único. Correções devem estar datadas, assinadas e os registros originais devem permanecer legíveis.

Art. 110° A emissão, a revisão, a substituição, a retirada e a distribuição dos documentos devem ser controladas.

§ 1° Os documentos devem ser revisados e atualizados, mantendo o histórico das revisões.

§ 2° Deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão anterior.

Art. 111° Os documentos e registros devem ser retidos e o período de retenção deve ser estabelecido em procedimento.

§ 1° Todos os registros de produção, controle e distribuição devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento da data de validade e, no caso de data de reteste, os registros devem ser mantidos por, no mínimo, 3 (três) anos após a completa distribuição do lote.

§ 2º Durante o período de retenção, documentos e registros devem ser retidos como originais ou como cópias no caso de documentos de terceiros.

Art. 112º Quando as assinaturas eletrônicas forem utilizadas em documentos, essas devem ser autenticadas e seguras.

Seção II - Registros de limpeza, sanitização, esterilização, manutenção e uso dos equipamentos

Art. 113º Os registros de uso, limpeza, sanitização e/ou esterilização e manutenção dos equipamentos devem conter:

- I - data e a hora;
- II - produto anterior;
- III - produto atual, quando aplicável;
- IV - número do lote de cada insumo farmacêutico ativo processado; e
- V - identificação da pessoa que executou cada operação.

Parágrafo único. Os registros devem ser rastreáveis e estar prontamente disponíveis.

Art. 114º Se o equipamento é utilizado na produção contínua de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo e os lotes seguem uma sequência rastreável, não são necessários registros individuais.

Parágrafo único Os registros de limpeza, manutenção e uso podem compor o registro de lote ou ser mantidos separadamente.

Seção III - Especificações de matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem e rotulagem

Art. 115º As especificações, metodologias analíticas e critérios de aceitação devem ser estabelecidos e documentados para matérias-primas, intermediários, insumos farmacêuticos ativos, materiais de embalagem, rotulagem e outros materiais utilizados durante a produção dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 116º A especificação dos materiais de embalagem e rotulagem deve incluir, no mínimo:

- I - nome e/ou o código interno de referência;
- II - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação; e
- III - modelo do rótulo, no caso de material de rotulagem.

Art. 117º A especificação das matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos deve possuir:

- I - nome da matéria-prima, intermediário ou insumo farmacêutico ativo de acordo com a DCB, DCI ou CAS, quando aplicável e seu respectivo código de identificação;
- II - referência da monografia farmacopeica, observado o disposto no parágrafo único deste artigo, quando aplicável;

- III - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação; e
- IV - forma física.

Parágrafo único. Caso não exista referência em compêndios oficiais, deve-se identificar que as especificações e metodologias foram desenvolvidas internamente.

Seção IV - Rota de síntese

Art. 118° A rota de síntese deve ser definida.

Art. 119° O comportamento estereoquímico das moléculas da rota de síntese, quando aplicável, deve ser conhecido.

Art. 120° É necessário identificar os centros quirais da molécula e as diferenças farmacológicas entre os isômeros, quando aplicável.

Parágrafo único. Havendo um isômero com efeito farmacológico adverso, deve ser apresentada uma metodologia de análise validada, capaz de detectar que esse isômero esteja dentro dos limites especificados.

Art. 121° É necessário definir os controles em processo.

Art. 122° Devem existir as seguintes informações técnicas referentes aos insumos farmacêuticos ativos:

- I - rota de síntese;
- II - descrição das moléculas intermediárias e purificação;
- III - catalisadores utilizados;
- IV - quantificação e limite dos principais contaminantes;
- V - relação dos solventes orgânicos e inorgânicos utilizados;
- VI - limite de resíduos de solventes no insumo farmacêutico ativo;
- VII - descrição das etapas críticas;
- VIII - parâmetros de controle da síntese;
- IX - métodos analíticos utilizados;
- X - dados sobre os teores de isômeros, quando aplicável;
- XI - formas de detecção utilizadas para os isômeros, quando aplicável;
- XII - prováveis polimorfos e métodos de detecção utilizados, quando aplicável;
- XIII - rendimento;
- XIV - parâmetros de controle da matéria-prima;
- XV - tipo de água utilizada;
- XVI - estado físico;
- XVII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto à encefalopatia espongiforme bovina, quando aplicável; e
- XVIII - atendimento à legislação sanitária vigente quanto a outros contaminantes cujos riscos ou efeitos maléficos sejam comprovados, quando aplicável.

Seção V - Fórmula padrão/mestra

Art. 123° Para assegurar a uniformidade lote a lote deve ser preparada uma fórmula padrão/ mestra para cada insumo farmacêutico ativo.

Art. 124° A fórmula-padrão/mestra de cada insumo farmacêutico ativo deve ser elaborada, datada, assinada por um responsável e ser aprovada, assinada e datada pela unidade da qualidade.

Art. 125° A fórmula-padrão/mestra deve incluir:

- I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo e um código interno de referência, se aplicável;
- II - tamanho de lote;
- III - lista completa das matérias-primas, intermediários e materiais de embalagem designados por nomes e/ou códigos específicos;
- IV - indicação da quantidade ou relação de cada matériaprima e intermediário a serem utilizados, incluindo a unidade de medida;
- V - local e os equipamentos de produção a serem usados; e
- VI - instruções detalhadas da produção, incluindo:
 - a) sequências a serem seguidas;
 - b) parâmetros operacionais;
 - c) instruções da amostragem e controles em processo com seus respectivos critérios de aceitação;
 - d) tempo limite para a conclusão das etapas individuais de processamento e/ou do processo total, quando aplicável;
 - e) rendimentos esperados em fases ou períodos apropriados do processo;
 - f) observações e precauções especiais a serem seguidas, ou respectivas referências relativas a essas; e
 - g) instruções para o armazenamento do insumo farmacêutico ativo para assegurar seu uso apropriado, incluindo os materiais de embalagem, rotulagem e as condições especiais de armazenamento com definição do tempo limite para a operação, quando aplicável.

Parágrafo único. Na hipótese de variações das quantidades indicadas conforme inciso IV deste artigo, essas devem ser justificadas.

Art. 126° Fórmulas-padrão/mestras obsoletas devem ser retiradas do uso como documento vigente, porém devem ser arquivadas como referência segundo critérios estabelecidos.

Seção VI - Registros de produção de lotes

Art. 127° Cada lote de intermediário e insumo farmacêutico ativo deve ter o seu registro de produção.

§ 1° A ordem de produção de lote deve ser verificada antes da emissão, para assegurar que seja a versão correta da fórmulapadrão/ mestra.

§ 2° O registro de produção do lote de intermediário e insumo farmacêutico ativo deve possibilitar a sua rastreabilidade.

Art. 128° Os registros de produção de lotes devem ser codificados com um número único de lote e ser datados e assinados quando emitidos.

Parágrafo único. Na produção contínua, o código de produto, acrescido de data e hora, pode servir como o identificador, até que o número final esteja definido.

Art. 129° A documentação de cada etapa nos registros de produção de lotes deve incluir:

- I - datas e horários de início e término de cada uma das etapas, quando aplicável;
- II - identificação dos equipamentos utilizados;
- III - quantidade, controle em processo analítico e números de lote de matéria-prima, de intermediários ou de algum material reprocessado usado durante a produção;
- IV - resultados registrados para parâmetros de processos críticos;
- V - qualquer amostragem executada;
- VI - qualquer material recuperado e os procedimentos aplicados;
- VII - assinaturas das pessoas que executam cada etapa e, nas etapas críticas, também das que supervisionam ou verificam;
- VIII - resultados do controle em processo e dos testes laboratoriais;
- IX - rendimento esperado e real em fases ou períodos apropriados;
- X - descrição da embalagem realizada de acordo com a ordem de produção do lote;
- XI - rótulo representativo do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo;
- XII - resultados dos testes de liberação;
- XIII - número de lote e quantidade de qualquer material requisitado e não utilizado; e
- XIV - qualquer ocorrência relevante observada na produção.

Seção VII - Registros de controle de qualidade

Art. 130° Os registros do controle da qualidade devem incluir os dados completos obtidos de todos os testes, contendo:

- I - descrição das amostras recebidas para teste, incluindo o nome, número de lote ou outro código distinto, a data da coleta, a quantidade, data de teste, fabricante e origem, fornecedor e procedência (se houver);
- II - indicação ou referência de cada método do teste utilizado;
- III - registro completo de todos os dados gerados durante cada teste, incluindo cálculos, gráficos, extratos impressos e espectros da instrumentação, com identificação do material e lote analisado;
- IV - resultados dos testes e limites de aceitação estabelecidos;
- V - identificação da pessoa que executou cada análise e data de execução da análise; e
- VI - data e identificação do responsável pela revisão dos registros.

Art. 131° Devem ser mantidos registros para:

- I - modificação de um método analítico estabelecido;
- II - calibração periódica de instrumentos e equipamentos;
- III - testes de estabilidade dos intermediários e insumos farmacêuticos ativos; e
- IV - investigação dos resultados fora de especificação.

Seção VIII - Revisão do registro de lote

Art. 132° Os registros de produção e controle de qualidade devem ser revisados lote a lote antes da disposição final, conforme procedimentos escritos.

Art. 133° A avaliação dos registros de lotes deve englobar todos os fatores relevantes, incluindo as condições de produção, os resultados do controle em processo, os documentos de fabricação, o cumprimento das especificações e embalagem final.

Art. 134° Os registros das etapas críticas do processo e os resultados analíticos críticos devem ser revistos e aprovados pela unidade da qualidade antes que um lote de um insumo farmacêutico ativo seja liberado ou expedido.

Parágrafo único. Os registros de processo e controles analíticos das etapas não críticas podem ser revisados pela produção e controle de qualidade seguindo os procedimentos aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 135° A investigação dos desvios da qualidade e os resultados fora de especificação deverão ser contemplados na revisão do registro do lote.

CAPÍTULO VII - DO CONTROLE DE MATERIAIS

Seção I - Controles Gerais

Art. 136° Os materiais devem ser recebidos, identificados, armazenados, colocados em quarentena, amostrados, manuseados, analisados conforme especificações estabelecidas e identificados quanto a sua situação de acordo com procedimentos escritos.

Art. 137° Deve haver um sistema para avaliação dos fornecedores de materiais críticos.

§ 1° Os materiais críticos somente devem ser adquiridos de acordo com o procedimento de qualificação de fornecedores.

§ 2° . A qualificação dos fornecedores a que se refere o § 1° é responsabilidade da unidade da qualidade.

Art. 138° Os materiais devem ser adquiridos de fornecedores aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 139° A identificação dos materiais adquiridos deve conter, no mínimo:

I - nome, Cadastro Nacional da Pessoa Jurídica - CNPJ , quando aplicável, endereço e telefone do fabricante do material;

II - nome, CNPJ , quando aplicável, endereço e telefone do fornecedor;

III - nome do material, utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;

IV - número do lote do fabricante;

V - número do lote do fornecedor, quando aplicável;

- VI - data de fabricação;
- VII - data de validade ou reteste, quando aplicável;
- VIII - quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- IX - condições de armazenamento, quando aplicável; e
- X - advertências de segurança, quando aplicável.

Art. 140° Alterações de fornecedores de materiais críticos devem fazer parte do sistema do controle de mudanças conforme Capítulo XIII desta Resolução.

Seção II - Recebimento e quarentena

Art. 141° Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

Parágrafo único. Após a verificação e antes da entrada no estoque, cada recipiente ou grupo de recipientes dos materiais deve ser inspecionado visualmente quanto à correta identificação e correlação entre o nome usado internamente e pelo fabricante (ou fornecedor se houver), às condições do recipiente, aos lacres rompidos e a outras evidências de adulteração ou de contaminação.

Art. 142° Todo material deve ser mantido em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que seja definida sua disposição pela unidade da qualidade.

Art. 143° Quando uma entrega de material é composta de diferentes lotes, cada lote deve ser considerado separadamente para recebimento.

Art. 144° Materiais a serem misturados a estoques pré-existentes devem ser identificados, amostrados, analisados e somente podem ser incorporados ao estoque após aprovação.

Art. 145° Quando as entregas forem transportadas em recipientes não dedicados, deve haver garantia de que não haja contaminação cruzada, por meio de certificado de limpeza e/ou sanitização.

Art. 146° Grandes recipientes de armazenamento e local de descarga devem ser apropriadamente identificados.

Art. 147° Os recipientes de materiais devem estar identificados individualmente, ou conforme outro sistema adotado pela empresa de modo a garantir a rastreabilidade contendo, no mínimo, as seguintes informações:

- I - nome do material e o respectivo código interno de referência, caso a empresa tenha estabelecido o sistema;
- II - número do lote atribuído pelo fabricante e/ou fornecedor quando existir e o número dado pela empresa quando do recebimento; e
- III - situação de cada lote.

Seção III - Amostragem e análise de materiais antes da produção

Art. 148° Deve ser realizado teste para verificar a identidade de cada lote de material recebido.

Parágrafo único. Materiais que não podem ser analisados devido à sua periculosidade devem estar acompanhados pelo certificado de análise do fabricante, que ficará arquivado nos registros do controle de qualidade.

Art. 149° O número dos recipientes amostrados e o tamanho de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.

Art. 150° Somente os materiais aprovados podem ser usados para a produção de um insumo farmacêutico ativo.

Art. 151° A amostragem deve ser conduzida em locais definidos, sob condições ambientais adequadas, de forma a impedir a contaminação cruzada, conforme procedimento escrito.

Art. 152° Todos os utensílios utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos e, se necessário, sanitizados e esterilizados e guardados em locais apropriados.

Art. 153° Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- I - nome do material amostrado;
- II - número do lote;
- III - número do recipiente amostrado;
- IV - nome da pessoa que coletou a amostra; e
- V - data em que a amostra foi coletada.

Seção IV - Armazenamento

Art. 154° Os materiais devem ser armazenados em condições estabelecidas pelo fabricante e/ou fornecedor.

Art. 155° Os materiais devem ser manuseados e armazenados de forma a prevenir a degradação e a contaminação.

Art. 156° Os materiais devem ser armazenados afastados do piso e das paredes, com espaçamento apropriado para permitir a limpeza e a inspeção.

Art. 157° Materiais armazenados em tanques e tambores podem ser estocados em áreas externas, desde que devidamente identificados e apropriadamente limpos antes de serem abertos e utilizados.

Art. 158° Os materiais devem ser armazenados sob condições e períodos adequados, de modo a preservar a sua integridade e identidade e o estoque deve ser normalmente controlado de forma que o material mais antigo seja usado primeiro.

Art. 159° Os materiais reprovados devem ser identificados, segregados e controlados de forma a impedir o seu uso.

CAPÍTULO VIII - DA PRODUÇÃO E DOS CONTROLES EM PROCESSO

Art. 160° As operações de produção devem ser registradas e seguir procedimentos claramente definidos.

Parágrafo único. Antes de se iniciar a produção, deve ser verificado e registrado:

I - se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos;

II - se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis;
e

III - se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.

Art. 161° A produção deve ser conduzida de acordo com a Fórmula-Padrão/Mestra.

Art. 162° As etapas críticas para a qualidade do intermediário e do insumo farmacêutico ativo devem ser definidas.

Art. 163° A produção deve ser conduzida por pessoal qualificado e treinado.

Art. 164° Durante toda a produção, quando aplicável, materiais, equipamentos e área devem estar identificados com o nome do produto, o número do lote e a etapa de produção.

Art. 165° A ocorrência de qualquer problema que possa colocar em risco a qualidade dos materiais deve ser registrada e informada ao responsável da produção para a adoção das medidas pertinentes.

Art. 166° A conferência dos materiais deve ser realizada antes do uso e registrada.

Art. 167° O acesso às áreas de produção deve ser restrito às pessoas autorizadas.

Art. 168° Os rendimentos reais devem ser comparados com os rendimentos esperados em etapas especificadas do processo produtivo.

§ 1° Os rendimentos esperados e os limites de aceitação devem ser estabelecidos com base no desenvolvimento, escala piloto, validação do processo e histórico da produção.

§ 2° Os desvios dos rendimentos devem ser investigados para determinar seu potencial impacto na qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Seção I - Matérias-Primas

Art. 169° As matérias-primas devem ser pesadas ou medidas sob condições definidas em procedimentos.

Parágrafo único. As balanças e dispositivos de medição devem ser adequados para o uso pretendido.

Art. 170° Quando um material for subdividido para mais tarde ser usado na produção, deve ser acondicionado em recipiente compatível e identificado com as seguintes informações:

- I - nome do material e código de identificação, quando aplicável;
- II - quantidade do material no recipiente; e
- III - data de reavaliação ou data de reteste, quando aplicável.

Art. 171° Pesagens, medidas ou operações de subdivisões críticas devem ser testemunhadas ou submetidas a um controle equivalente.

Parágrafo único. Antes do uso, o pessoal da produção deve conferir os materiais especificados na ordem de produção para intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 172° Materiais devem ser reavaliados, quando apropriado, para determinar sua conformidade para o uso pretendido.

Seção II - Tempo Limite

Art. 173° Os tempos limites para as etapas de produção devem estar especificados na fórmula-padrão/mestra e ser controlados para assegurar a qualidade dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os tempos limites não se aplicam quando a conclusão das reações ou das etapas do processo é determinada por meio de amostragem e controles em processo.

Art. 174° Os intermediários utilizados em processamento futuro devem ser armazenados em condições que assegurem sua integridade.

Seção III - Amostragem e controle em processo

Art. 175° Deve haver procedimentos escritos para o monitoramento e o controle do desempenho das etapas do processo que causam variabilidade nas características da qualidade de intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Os controles em processo e seus limites de aceitação devem ser definidos com base na informação adquirida durante o estágio de desenvolvimento ou a partir de dados históricos.

Art. 176° Os controles e o monitoramento dos pontos críticos em processo, incluindo os pontos de controle e os métodos, devem ser definidos e documentados e os documentos devem ser aprovados pela unidade da qualidade.

Art. 177° Os controles em processo devem ser executados por pessoal qualificado da produção ou do controle de qualidade.

§ 1° Os ajustes em processo devem ser feitos dentro dos limites estabelecidos pela unidade da qualidade.

§ 2° Todas as análises e resultados devem ser inteiramente documentados como parte do registro da produção do lote.

Art. 178° Deve haver procedimentos operacionais padrão para os métodos de amostragem dos controles em processo.

Parágrafo único. Os planos de amostragem e os procedimentos devem ser definidos com base em práticas de amostragem cientificamente fundamentadas.

Art. 179° A amostragem em processo deve ser realizada de forma a evitar a contaminação do material amostrado e assegurar a integridade das amostras após a coleta.

Seção IV - Mistura de lotes

Art. 180° Mistura de lotes é a homogeneização de lotes distintos de intermediários ou insumos farmacêuticos ativos com as mesmas especificações, caracterizando-o como um novo lote.

Parágrafo único. O lote deve ser analisado pela unidade da qualidade e os registros da mistura devem ser mantidos.

Art. 181° As operações de mistura devem ser validadas para demonstrar a homogeneidade.

Parágrafo único. A validação deve incluir teste de atributos críticos que podem ser afetados pelo processo de mistura.

Art. 182° Os lotes fora de especificação não devem ser misturados com outros lotes com a finalidade de atingir as especificações adequadas.

Art. 183° Cada lote incorporado na mistura deve ser produzido usando um mesmo processo e deve ser analisado individualmente para verificar se está dentro das especificações antes da mistura.

Art. 184° A ordem de produção da mistura de lotes deve permitir a rastreabilidade dos lotes individuais.

Art. 185° A data de validade ou de reteste do lote resultante da mistura deve ser determinada com base na data de fabricação do lote mais antigo.

Art. 186° Se o processo de mistura afetar a estabilidade do produto, deve ser feito estudo de estabilidade do lote resultante da mistura.

Seção V - Controle de contaminação

Art. 187° Quando forem fabricados lotes de um mesmo produto em sistema contínuo ou campanha, devem ser estabelecidos critérios de controle para determinar a periodicidade da limpeza dos equipamentos de forma que os materiais residuais passíveis de serem carregados para lotes sucessivos não alterem a qualidade do produto.

Parágrafo único. Este processo deve ser validado.

Art. 188° As operações da produção devem ser conduzidas de forma que previna a contaminação dos intermediários ou do insumo farmacêutico ativo.

CAPÍTULO IX - DA EMBALAGEM E DA ROTULAGEM

Seção I - Material de embalagem e rotulagem

Art. 189° Os materiais de embalagem não devem interferir na qualidade de um intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, e devem assegurar proteção adequada contra influências externas, deterioração e eventuais contaminações.

Art. 190° Deve existir um sistema de controle e conferência de rótulos, para evitar mistura ou troca.

Parágrafo único. Quando a conferência for realizada por meios eletrônicos, devem ser feitas verificações para conferência do perfeito funcionamento dos leitores de códigos eletrônicos, contadores de rótulos e outros instrumentos.

Art. 191° As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:

- I - nome do produto utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;
- II - número do lote;
- III - data de validade ou de reteste e data de fabricação;
- IV - quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- V - advertências, se necessárias;
- VI - condições de armazenamento;
- VII - nome, identificação e endereço do fabricante;
- VIII - nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe; e
- IX - outros requisitos conforme a categoria do insumo farmacêutico ativo, de acordo com a legislação vigente.

Parágrafo único. Quando a empresa somente efetuar etapas físicas de micronização, moagem, mistura, dentre outras etapas físicas, deverá constar também, conforme inciso VII, a informação do fabricante responsável pela síntese, fermentação, extração etc do insumo farmacêutico ativo com indicação das etapas efetuadas por cada fabricante de forma que a rastreabilidade da cadeia de produção seja assegurada.

Art. 192° Os recipientes devem estar limpos e, se necessário, sanitizados para assegurar o uso pretendido.

Art. 193° Quando os recipientes forem passíveis de reutilização, devem ser limpos de acordo com procedimentos escritos e os rótulos anteriores devem ser removidos e destruídos.

Art. 194° O material de embalagem primário ou secundário fora de uso deve ser destruído.

Seção II - Emissão e controle de rótulos

Art. 195° O acesso às áreas de armazenamento de rótulos deve ser limitado ao pessoal autorizado.

Art. 196° Os rótulos devem ser armazenados em condições seguras.

Art. 197° Os rótulos obsoletos e em excesso devem ser destruídos.

Art. 198° Toda impressão de rótulos nas operações de embalagem deve ser controlada conforme procedimentos escritos.

Art. 199° Os rótulos emitidos para um lote devem ser conferidos quanto à identidade e à conformidade, e a conferência deve ser registrada.

Seção III - Operações de embalagem e rotulagem

Art. 200° Deve haver procedimentos escritos para promover o uso correto de materiais de embalagem e rotulagem.

Art. 201° Deve haver procedimentos escritos de reconciliação entre as quantidades de rótulos emitidos, usados e retornados.

Parágrafo único. Os desvios devem ser registrados, investigados e ações corretivas e preventivas implementadas pela unidade da qualidade.

Art. 202° O local de embalagem e de rotulagem deve ser inspecionado imediatamente antes do uso para assegurar que outros materiais não necessários para a operação tenham sido removidos.

Parágrafo único. A inspeção de que trata este artigo deve ser registrada.

Art. 203° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos embalados e rotulados devem ser conferidos para assegurar que as embalagens do lote estejam corretamente rotuladas, e a conferência deve ser registrada.

Art. 204° Os intermediários e os insumos farmacêuticos ativos envolvidos em ocorrências anormais, durante a operação de embalagem, somente devem ser retornados ao processo após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.

Parágrafo único. A inspeção, investigação e aprovação de que trata este artigo devem ser registradas.

Art. 205° Um rótulo impresso representativo deve ser incluído no registro da produção do lote.

Art. 206° Informações adicionais como proteger da luz, manter em lugar seco e outras, com base no estudo de estabilidade, devem ser incluídas, quando necessário.

CAPÍTULO X - DA EXPEDIÇÃO

Art. 207° Nas áreas de expedição, os materiais devem ser mantidos sob as mesmas condições de armazenagem especificadas no rótulo.

Art. 208° Intermediários que serão comercializados ou insumos farmacêuticos ativos somente podem ser expedidos após liberação pela unidade da qualidade.

Art. 209° Intermediários e insumos farmacêuticos ativos devem ser transportados de forma que a qualidade não seja alterada.

Art. 210° O contratante deve assegurar que a empresa contratada para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos conheça e siga as condições apropriadas para o transporte e armazenamento.

Art. 211° Deve haver procedimentos escritos para conferir e avaliar se as condições do veículo atendem às especificações estabelecidas para o transporte dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros da realização desses procedimentos.

Art. 212° As empresas que realizam transporte de insumos farmacêuticos devem possuir as autorizações e licenças previstas em legislação específica.

Art. 213° Deve haver um sistema de rastreabilidade implantado que permita a pronta identificação e localização de cada lote de intermediário e de insumo farmacêutico ativo expedido, de forma a assegurar seu pronto recolhimento.

Art. 214° Deve haver procedimentos escritos para conferir os dados de expedição com a identificação dos intermediários e insumos farmacêuticos ativos a serem expedidos.

CAPÍTULO XI - DO LABORATÓRIO DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 215° A empresa deve possuir laboratório de controle de qualidade próprio e independente da produção.

Art. 216° Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados pela unidade da qualidade e estar disponíveis onde os ensaios são executados.

Art. 217° Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações conforme atualizações da literatura de referência.

Art. 218° As farmacopeias, os manuais dos equipamentos, os padrões de referência e outros materiais e literaturas necessários devem estar à disposição do laboratório de controle de qualidade.

Art. 219° Especificações adequadas devem ser estabelecidas para intermediários e insumos farmacêuticos ativos de acordo com padrões de aceitação e ser consistentes com o processo de produção.

§ 1° As especificações devem incluir controle das impurezas.

§ 2° Caso o insumo farmacêutico ativo tenha especificação para pureza microbiológica, os limites de ação para contagem total de microorganismos e microorganismos patógenos devem estar estabelecidos.

§ 3° Quando o insumo farmacêutico ativo tiver especificações para endotoxinas, os limites de ação devem estar especificados.

Art. 220° Qualquer resultado fora de especificação deve ser investigado e documentado de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. O procedimento deve requerer a avaliação do resultado obtido, possíveis reamostragens e reanálises, ações corretivas e conclusões.

Art. 221° Os reagentes e as soluções padrão devem ser preparados e identificados de acordo com procedimentos escritos e a validade de uso determinada.

Art. 222° Os padrões de referência devem ser apropriados para a realização das análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos, com origem documentada e mantidos nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

Parágrafo único. Deve ser mantido registro de uso dos padrões.

Art. 232° Quando um padrão de referência primário de uma fonte oficialmente reconhecida não estiver disponível, um padrão de referência primário deve ser estabelecido internamente.

Parágrafo único. Na hipótese descrita no "caput", deve ser realizada completa caracterização e teste de pureza do padrão, e a documentação dos testes deve ser mantida.

Art. 224° Os padrões de referência secundários devem ser corretamente preparados, identificados, analisados, aprovados e armazenados.

§ 1° A adequabilidade de cada lote de padrão de referência secundário deve ser determinada comparando com o padrão de referência primário.

§ 2° Cada lote do padrão de referência secundário deve ser periodicamente reanalisado contra o padrão de referência primário, de acordo com um procedimento escrito.

Art. 225° São requisitos mínimos para o controle da qualidade:

- I - testes executados de acordo com procedimentos escritos e as metodologias analíticas;
- II - instrumentos calibrados em intervalos definidos;
- III - equipamentos necessários para a realização dos ensaios; e
- IV - pessoal qualificado e treinado.

Art. 226° As amostras de retenção do insumo farmacêutico ativo devem:

- I - possuir rótulo contendo identificação do seu conteúdo, número de lote e data da amostragem;
- II - ter quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas análises completas;
- III - ser mantidas numa embalagem equivalente à de comercialização, ou de melhor proteção, e armazenadas em condições especificadas; e
- IV - ser retidas por 1 (um) ano após a data de validade estabelecida pelo fabricante.

Parágrafo único. Para insumos farmacêuticos ativos com data de reteste, as amostras devem ser retidas por 3 (três) anos após o lote ter sido completamente distribuído pelo fabricante.

Seção I - Análises dos intermediários e dos insumos farmacêuticos ativos.

Art. 227° Análises de controle de qualidade devem ser conduzidas para determinar a conformidade com as especificações de cada lote de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

Art. 228° Para cada insumo farmacêutico ativo obtido por um processo específico controlado, deve ser estabelecido um perfil de impurezas, que descreva as identificadas e as não identificadas.

Parágrafo único. O perfil das impurezas deve incluir a identidade ou alguma designação analítica qualitativa, a variação de cada impureza observada e classificação de cada impureza identificada.

Art. 229° Os dados do perfil de impurezas do insumo farmacêutico ativo devem ser comparados a intervalos definidos em relação ao histórico do perfil de impurezas, para detectar mudanças resultantes de modificações na matéria-prima, nos parâmetros de operação de equipamentos ou no processo de produção.

Art. 230° Testes microbiológicos devem ser conduzidos em cada lote do intermediário e do insumo farmacêutico ativo, quando especificado.

Seção II - Certificado de análise

Art. 231° Certificados de análise devem ser emitidos para cada lote expedido de intermediário e de insumo farmacêutico ativo.

Art. 232° No certificado de análise devem constar no mínimo:

- I - nome do intermediário ou do insumo farmacêutico ativo, utilizando nomenclaturas DCB, DCI ou CAS, quando possível;
- II - número de lote;
- III - data de fabricação;
- IV - data de validade ou de reteste;
- V - cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos, e referências da metodologia analítica utilizada;
- VI - data da emissão do certificado, identificação e assinatura por pessoa autorizada da unidade da qualidade; e
- VII - identificação do fabricante.

CAPÍTULO XII - DA VALIDAÇÃO

Art. 233° O cumprimento das boas práticas de fabricação requer a validação dos processos de produção e das atividades de suporte: utilidades, métodos analíticos, sistemas computadorizados e operações de limpeza.

Art. 234° As operações que são críticas para a qualidade e pureza do insumo farmacêutico ativo devem ser validadas.

Art. 235° Os parâmetros e atributos críticos devem ser identificados durante o estágio do desenvolvimento ou a partir de dados históricos de escalas industriais.

Art. 236° O processo de validação deve incluir a identificação das etapas e parâmetros críticos e estabelecer seus limites.

Seção I - Documentação

Subseção I - Plano Mestre de Validação (PMV)

Art. 237° O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação, ser conciso e claro, e conter, no mínimo:

- I - política de validação;
- II - estrutura organizacional das atividades de validação;
- III - sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram validados e dos que ainda deverão ser validados, contendo situação atual e programação;
- IV - modelos de documentos, tais como modelo de protocolo e de relatório;
- V - planejamento e cronograma;

- VI - controle de mudanças; e
- VII - referências cruzadas.

Art. 238° O PMV deve abranger:

- I - métodos analíticos;
- II - limpeza;
- III - processos produtivos;
- IV - utilidades; e
- V - sistemas computadorizados.

Subseção II - Protocolo de validação

Art. 239° Deve ser estabelecido um protocolo de validação que especifique como o processo de validação será conduzido.

Art. 240° O protocolo de validação deve especificar as etapas críticas dos processos, os critérios de aceitação e o tipo de validação que vai ser conduzido.

Subseção III - Relatório de validação

Art. 241° O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando os resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações.

Art. 242° Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.

- § 1° Os resultados devem atender aos critérios de aceitação.
- § 2° Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa.
- § 3° Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados.
- § 4° Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.

Art. 243° Qualquer variação do protocolo de validação deve ser documentada e justificada.

Seção II - Qualificação

Art. 244° Antes de iniciar as atividades do processo de validação, a qualificação dos equipamentos críticos, dos sistemas e das utilidades deve estar finalizada e documentada.

§ 1° A qualificação deve ser realizada conduzindo usualmente as atividades de:

- I - qualificação de projeto: avaliação documentada da proposta do projeto de instalações, equipamentos ou sistemas de acordo com a finalidade pretendida.
- II - qualificação de instalação (QI): avaliação documentada da conformidade dos equipamentos, sistemas e utilidades, instalada ou modificada, com o projeto aprovado,

com as recomendações e/ou com os requerimentos do fabricante.

III - qualificação de operação (QO): evidências documentadas de que equipamentos, sistemas e utilidades operam de acordo com as especificações operacionais; e;

IV - qualificação de performance/Desempenho (QP): verificação de que os equipamentos, sistemas e utilidades, quando operando em conjunto, são capazes de executar com eficácia a reprodutibilidade dos processos de acordo com as especificações definidas no protocolo.

§ 2º Na Qualificação de Operação (QO) prevista no inciso III do parágrafo anterior, todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados.

Seção III - Validação de métodos analíticos

Art. 245º Os métodos analíticos devem ser validados.

Parágrafo único. Os métodos farmacopéicos devem ser verificados quanto a sua adequação às condições reais de uso, e esta verificação deve ser documentada.

Art. 246º Deve haver registros de qualquer alteração em um método analítico validado.

Parágrafo único. Tais registros devem incluir a razão para a modificação e dados apropriados para comprovar que a alteração não irá afetar a confiabilidade dos resultados.

Seção IV - Validação de limpeza

Art. 247º A validação de limpeza deve ser direcionada para situações ou etapas do processo onde a contaminação ou a contaminação cruzada de materiais coloca em risco a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 248º A validação dos procedimentos de limpeza deve refletir a condição de uso real dos equipamentos.

§ 1º Caso vários intermediários ou insumos farmacêuticos ativos sejam produzidos no mesmo equipamento utilizando-se o mesmo procedimento de limpeza, podem ser selecionados intermediários ou insumos farmacêuticos ativos representativos para a validação de limpeza.

§ 2º A seleção do insumo farmacêutico ativo ou intermediário, definido como pior caso, deve ser baseada, dentre outros, na solubilidade, na dificuldade da limpeza e no cálculo dos limites do resíduo com base na potência, na toxicidade e na estabilidade.

Art. 249º Em caso de produção de lotes de um mesmo produto em produção por campanha, em equipamento dedicado, ou de uso contínuo, devem ser definidos na validação os critérios para estabelecer os intervalos e métodos de limpeza.

Parágrafo único. Esses critérios devem ser embasados cientificamente, incluindo avaliação de impurezas e/ou crescimento microbiano.

Art. 250º Deve ser definido o método de amostragem para detectar resíduos insolúveis e solúveis.

Parágrafo único. O método de amostragem deve ser adequado para a obtenção de amostra representativa de resíduos encontrados nas superfícies do equipamento após a limpeza.

Art. 251° Os métodos analíticos a serem usados devem ter a sensibilidade para detectar resíduos ou contaminantes.

Parágrafo único. O limite de detecção para cada método analítico deve ser capaz de detectar o nível estabelecido de resíduo ou contaminante.

Art. 252° A validação do processo de limpeza e da sanitização do equipamento deve abranger a redução da contaminação microbológica ou endotoxinas, de acordo com os limites estabelecidos, nos processos onde tal contaminação possa afetar a especificação do insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. A existência de condições favoráveis à reprodução de microorganismos e o tempo de armazenamento devem ser considerados.

Art. 253° Os processos de limpeza e sanitização devem ser monitorados em intervalos apropriados, depois da validação, para assegurar a continuidade da sua efetividade.

Seção V - Validação de processo

Art. 254° Para a validação prospectiva e concorrente, três lotes consecutivos aprovados da produção devem ser utilizados como referência, mas pode haver situações onde lotes de processos adicionais são requeridos para provar a consistência do processo.

Art. 255° Os parâmetros críticos do processo devem ser controlados e monitorados durante os estudos do processo de validação.

Art. 256° A validação do processo deve confirmar que o perfil da impureza para cada insumo farmacêutico ativo está dentro dos limites especificados.

Seção VI - Validação de sistemas computadorizados

Art. 257° Os sistemas computadorizados que impactam nas boas práticas de fabricação devem ser validados.

Parágrafo único. O escopo da validação depende da diversidade, complexidade e criticidade da aplicação computadorizada.

Art. 258° Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema informatizado.

§ 1° As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem ter treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram sob sua responsabilidade.

§ 2° Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, validação e operação do sistema informatizado.

Art. 259° A validação de sistemas computadorizados depende de vários fatores incluindo o uso para o qual se destina e a incorporação de novos elementos.

Parágrafo único. A validação deve ser considerada como uma parte do ciclo de vida completo de um sistema computadorizado, que deve incluir os estágios de planejamento, especificação, programação, teste de aceitação, documentação, operação, monitoramento, modificações e descontinuação.

Art. 260° Os equipamentos devem ser instalados em condições adequadas, onde fatores externos não interfiram no sistema.

Art. 261° Deve existir uma descrição atualizada e detalhada do sistema, contendo os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, e a interface com outros sistemas e procedimentos.

Art. 262° Deve ser assegurado de que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

Art. 263° Antes de um sistema computadorizado ser colocado em uso, ele deverá ser testado para que seja confirmada a capacidade de atingir os resultados esperados.

Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes de validação.

Art. 264° Os dados devem ser inseridos ou editados apenas por pessoas autorizadas.

§ 1° Os métodos adequados que impeçam a manipulação não autorizada de dados incluem:

- I - uso de chaves;
- II - senhas;
- III - códigos pessoais; e
- IV - acesso restrito aos terminais de computadores.

§ 2° Deve haver procedimentos definidos para o cancelamento, para alterações da autorização e para inserção ou edição de dados, incluindo a alteração das senhas pessoais.

§ 3° Deve-se considerar a utilização de sistemas que registrem tentativas de acesso por pessoas não autorizadas.

Art. 265° Quando dados críticos são inseridos manualmente, deve haver uma verificação adicional que comprove a exatidão do registro, realizada por uma segunda pessoa ou por meio eletrônico validado.

Art. 266° A alteração de dados críticos deve ser restrita e realizada somente por pessoas autorizadas.

Parágrafo único. Deve haver registros de qualquer alteração realizada, a razão da mudança, quem efetuou e quando a alteração foi realizada, bem como os dados anteriores.

Art. 267° Por questões de auditoria da qualidade, deve ser possível obter cópias físicas e claras dos dados armazenados eletronicamente.

Art. 268° A segurança dos dados contra danos intencionais ou acidentais deve estar garantida por meios físicos ou eletrônicos.

Art. 269° O meio utilizado para o armazenamento de dados deve ser avaliado quanto a sua acessibilidade, durabilidade e segurança.

Art. 270° Os dados devem estar protegidos por procedimentos regulares de segurança.

Parágrafo único. As cópias de segurança devem ser mantidas por um período previamente determinado e em local seguro.

Art. 271° Deve haver alternativas adequadas para os sistemas que necessitem estar operando em casos de falha (contingência).

Parágrafo único. O tempo necessário para colocar em funcionamento o sistema alternativo deve estar de acordo com a possibilidade de urgência de uso.

Art. 272° Os procedimentos a serem seguidos em casos de falha do sistema ou queda de energia devem estar definidos e validados.

Parágrafo único. Qualquer falha, assim como qualquer atitude tomada para correção da falha, deve estar registrada.

Seção VII - Revalidação

Art. 273° A necessidade de revalidação deve ser avaliada por meio do processo de controle de mudança.

§1° A revalidação é necessária para assegurar que as alterações, intencionais ou não, nos processos de produção, sistemas, métodos analíticos e equipamentos, não afetaram adversamente a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

§2° O escopo da revalidação depende da natureza das mudanças e de como elas afetam os diferentes aspectos da produção, previamente validados.

CAPÍTULO XIII - DO CONTROLE DE MUDANÇAS

Art. 274° A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 275° Os procedimentos devem contemplar a identificação, a documentação, a revisão apropriada e a aprovação das mudanças.

Art. 276° Qualquer proposta de mudança deve ser avaliada e aprovada pela unidade da qualidade.

Art. 277° A unidade da qualidade deve avaliar se a mudança pretendida requer revalidação e/ou novo estudo de estabilidade.

Art. 278° Ao executar mudanças aprovadas deve-se assegurar que todos os procedimentos afetados pela mudança sejam revisados.

Art. 279° As mudanças significativas no processo produtivo que causem modificações na especificação do produto devem ser notificadas aos clientes.

Art. 280° Após a implementação da mudança, deve haver uma avaliação dos primeiros lotes produzidos ou testados durante a mudança.

CAPÍTULO XIV - DA REPROVAÇÃO E DA REUTILIZAÇÃO DOS MATERIAIS

Seção I - Reprovação

Art. 281° Os materiais que não se encontram em conformidade com as especificações estabelecidas devem ser identificados como tal e armazenados de forma a evitar a sua utilização até que seja definida sua destinação final.

Seção II - Reutilização

Subseção I - Reprocessamento

Art. 282° Um intermediário ou insumo farmacêutico ativo poderá ser reprocessado por meio da repetição de uma ou mais operações unitárias.

Art. 283° O reprocessamento de um intermediário ou insumo farmacêutico ativo deve ser precedido da avaliação e autorização da unidade da qualidade para assegurar que a qualidade do produto não seja adversamente afetada.

Subseção II - Retrabalho

Art. 284° Antes de iniciar o processo de retrabalho deve ser realizada uma investigação criteriosa para identificar a razão da não conformidade aos padrões ou às especificações estabelecidas.

Art. 285° Deve ser estabelecido um documento de retrabalho do lote, que descreva materiais, equipamentos, etapas a serem retrabalhadas, testes e resultados esperados.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser avaliado para assegurar que esse tenha atendido às especificações estabelecidas.

Art. 286° O perfil de impurezas do lote retrabalhado deve levar em consideração o meio reacional utilizado.

Art. 287° Quando os métodos analíticos em uso forem inadequados para caracterizar o lote retrabalhado, métodos analíticos adicionais devem ser validados antes da sua utilização.

Art. 288° O lote retrabalhado somente poderá ser comercializado após realização do estudo de estabilidade ou justificativa científica consistente sobre a não necessidade de realização do estudo.

Parágrafo único. O lote retrabalhado deve ser identificado como tal no rótulo da embalagem de comercialização.

Subseção III - Recuperação de Materiais

Art. 289° Devem existir procedimentos para a recuperação de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos a partir de soluções águas-mães e outros.

§ 1° O material recuperado deve atender às especificações estabelecidas para seu uso.

§ 2° Nos processos contínuos, a qualidade dos materiais recuperados pode ser garantida por controle em processo.

Art. 290° Os solventes podem ser recuperados e reutilizados nos mesmos processos ou em processos diferentes, contanto que os procedimentos de recuperação sejam controlados e monitorados para assegurar que os solventes atendam aos padrões de qualidade apropriados.

Art. 291° Os solventes ou matérias-primas novos e recuperados podem ser misturados se estiverem dentro das especificações definidas.

CAPÍTULO XV - DA ESTABILIDADE

Seção I - Estudo de Estabilidade

Art. 292° Deve ser implantado um programa documentado para monitorar a estabilidade de insumos farmacêuticos ativos, com indicação dos métodos analíticos a serem empregados.

Art. 293° Os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem ser validados e indicadores de estabilidade.

Art. 294° As amostras destinadas ao estudo de estabilidade de insumos farmacêuticos ativos devem ser acondicionadas em recipientes com a mesma composição química e características físicas da embalagem de comercialização.

Art. 295° O estudo de estabilidade deve ser conduzido com, no mínimo, três lotes de insumos farmacêuticos ativos.

Art. 296° As condições climáticas do Brasil devem ser consideradas no estudo de estabilidade.

Seção II - Data de reteste e data de validade

Art. 297° Datas de reteste ou de validade preliminares do insumo farmacêutico ativo podem ser baseadas no estudo de estabilidade dos lotes de escala piloto, quando este empregar um método e procedimento de produção que simule o processo final usado em escala de fabricação industrial.

Art. 298° Para insumos farmacêuticos ativos representados por moléculas instáveis, biológicos e certos antibióticos, deve ser estabelecida a data de validade.

CAPÍTULO XVI - DA RECLAMAÇÃO, DO RECOLHIMENTO E DAS DEVOLUÇÕES

Art. 299° Todas as reclamações relacionadas à qualidade, referentes a insumos farmacêuticos ativos, devem ser registradas e investigadas, de acordo com procedimentos escritos.

Art. 300° Deve ser designada área responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

Art. 301° Os registros da reclamação devem incluir, no mínimo:

- I - nome e endereço do reclamante;
- II - nome do insumo farmacêutico ativo e número do lote;
- III - natureza da reclamação;
- IV - data do recebimento da reclamação;
- V - resposta fornecida ao reclamante, incluindo data da resposta emitida;
- VI - investigação completa, com relato das ações tomadas, assinadas e datadas; e
- VII - decisão final para o lote de insumo farmacêutico ativo.

Art. 302° Qualquer reclamação referente a desvio de qualidade, bem como as medidas tomadas, deve ser citada ou anexada ao registro de produção do lote.

Art. 303° As autoridades sanitárias competentes devem ser imediatamente informadas quando houver algum evento ou situação de potencial ameaça à saúde ou sobre qualquer intenção de recolhimento.

Art. 304° Deve haver um procedimento escrito que defina as situações em que o insumo farmacêutico ativo deva ser recolhido e um sistema capaz de recolhê-lo do mercado, pronta e eficientemente.

Art. 305° O procedimento deve estabelecer a pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento no mercado.

Art. 306° Os insumos farmacêuticos ativos devolvidos pelo mercado somente podem ser considerados para comercialização ou reutilização, após terem sido analisados e liberados pela unidade da qualidade, de acordo com procedimentos escritos.

Art. 307° Para cada devolução, a documentação deve incluir:

- I - nome e endereço do cliente;
- II - insumo farmacêutico ativo, número de lote e quantidade devolvida;
- III - razão para a devolução; e
- IV - destino do insumo farmacêutico ativo devolvido.

CAPÍTULO XVII - DO CONTRATO DE FABRICAÇÃO E/OU DO CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 308° O contrato de fabricação e/ou de análise deve ser mutuamente acordado entre as partes, de modo a evitar equívocos que possam resultar em um processo, produto ou análise de qualidade insatisfatória.

Art. 309° Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que defina em detalhes as responsabilidades de boas práticas e estabeleça claramente as atribuições de cada parte, incluindo as medidas de qualidade, quanto à liberação de cada lote de produto para venda ou quanto à emissão de certificado de análise.

Art. 310° Todos os envolvidos no contrato devem cumprir com as boas práticas, com consideração especial à prevenção da contaminação cruzada e à rastreabilidade.

Art. 311° Mudanças no processo, equipamento, métodos de análise, especificações, ou outras exigências contratuais não devem ser feitas, a menos que ambas as partes sejam informadas e as mudanças aprovadas.

Art. 312° O contrato escrito firmado deve estabelecer os procedimentos de fabricação e/ou de análise do intermediário ou insumo farmacêutico com todas as atividades técnicas a ambos relacionadas.

Art. 313° O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado, para verificar a conformidade com as boas práticas.

Art. 314° Em caso de contratação de análise, prevista na legislação vigente, a aprovação final para a liberação do intermediário e insumo farmacêutico deve ser realizada pela pessoa autorizada do contratante.

Art. 315° O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para que as operações contratadas sejam realizadas de acordo com as especificações do intermediário ou do insumo farmacêutico bem como quaisquer outras exigências legais.

Art. 316° O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao intermediário ou insumo farmacêutico, serviço ou ensaios, que coloquem em risco suas instalações, seus equipamentos, seu pessoal, demais materiais ou outros intermediários ou insumos farmacêuticos ativos.

Art. 317° O contratante deve garantir que todos os intermediários e insumos farmacêuticos ativos, entregues pelo contratado, cumpram com suas especificações e que o produto tenha sido liberado pela pessoa autorizada.

Art. 318° O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.

Art. 319° A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricação de insumos farmacêuticos.

Art. 320° O contratado deve abster-se de realizar qualquer atividade que possa afetar adversamente a qualidade do produto fabricado e/ou analisado para o contratante.

Art. 321° O contrato firmado entre o contratante e o contratado deve especificar as responsabilidades das respectivas partes quanto à fabricação e ao controle.

Art. 322° Aspectos técnicos do contrato devem ser redigidos por pessoas qualificadas que detenham conhecimentos necessários em tecnologia de produção, análise de controle de qualidade e boas práticas de fabricação.

Parágrafo único. O contrato deve ser acordado por ambas as partes.

Art. 323° O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, liberação dos materiais, produção, controle de qualidade, incluindo os controles em processo e amostragem.

Art. 324° O contrato deve estabelecer que os registros de fabricação, os registros analíticos e as amostras de referência devam ser mantidos pelo contratante ou estar a sua disposição.

Parágrafo único. Os registros de fabricação e analíticos, originais ou cópias, devem estar a disposição no local onde a atividade ocorra.

Art. 325° O contrato deve estabelecer que a expedição do insumo farmacêutico ativo seja realizada pelo contratante, e os registros mantidos.

Art. 326° O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação de matérias-primas, intermediários e insumos farmacêuticos ativos.

CAPÍTULO XVIII - INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS OBTIDOS POR CULTURAS DE CÉLULAS/FERMENTAÇÃO

Art. 327° Este capítulo tem por objetivo direcionar o controle específico para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos obtidos por cultura de células ou fermentação usando organismos naturais ou recombinantes.

§ 1° Os princípios da fermentação por processo clássico para produção de pequenas moléculas e para processos usando organismos recombinantes e não-recombinantes para produção de proteína e/ou polipeptídios têm pontos em comum, embora o grau de controle seja diferenciado.
§ 2° Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca. Por esta razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas boas práticas de fabricação, durante todas as fases de produção.

Art. 328° O controle de qualidade dos produtos biológicos quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas.

Parágrafo único. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios de qualidade não são detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.

Seção I -Requisitos Gerais

Art. 329° Devem ser estabelecidos controles adequados em todas as etapas de fabricação a fim de assegurar a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Art. 330° Devem ser realizados controles ambientais e dos equipamentos a fim de minimizar o risco de contaminação.

Parágrafo único. Os critérios de aceitação para a qualidade do ambiente e a frequência de seu monitoramento dependerão da etapa de produção e das condições em que se realiza a produção (sistema fechado, aberto ou de contenção)

Art. 331° Os controles do processo devem considerar:

- I - manutenção do banco de células;
- II - inoculação e expansão adequada do cultivo;
- III - controle dos parâmetros operacionais críticos durante o cultivo e a fermentação, recuperação e purificação do produto de interesse;
- IV - monitoramento do processo em relação ao crescimento celular e viabilidade;
- V - implementação de procedimentos de recuperação e purificação que removam células, resíduos celulares, componentes do meio e outras impurezas relacionadas ao processo ou ao produto, bem como outros contaminantes, a fim de proteger o insumo farmacêutico ativo de

- alterações na qualidade e de contaminação, principalmente microbiológica;
- VI - monitoramento da carga biológica e quando necessário, dos níveis de endotoxinas, nas etapas apropriadas da produção; e
- VII - garantir segurança do produto em relação à contaminação viral, quando aplicável.

Seção II - Pessoal

Art. 332° O pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem medidas de descontaminação definidas, inclusive a troca de uniforme e calçados.

Art. 333° Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.

Seção III - Instalações e equipamentos

Art. 334° Deve-se evitar a disseminação pelo ar, dos microrganismos patogênicos manipulados na produção.

Art. 335° Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, as instalações e a disposição dos equipamentos devem permitir limpeza e sanitização rigorosas após a produção, e quando necessário, a descontaminação eficaz através de esterilização e/ou fumigação.

Parágrafo único. Todos os processos e equipamentos utilizados devem ser validados/qualificados.

Art. 336° Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, proteja o operador da contaminação com o referido microrganismo.

Art. 337° Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação.

Parágrafo único. Quando se tratar de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, devem ser utilizadas instalações isoladas e destinadas exclusivamente, para cada um desses produtos.

Art. 338° Quando em uma instalação ou conjunto de instalações se realizam preparações de microrganismos esporulados para produção em campanha, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

Art. 339° A contaminação cruzada pode ser evitada através da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

- I - transferir os materiais biológicos com segurança;
- II - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;
- III - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos e elementos filtrantes, quando aplicável;
- IV - tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno acidental do ar eliminado;
- V - utilizar "sistemas fechados" na produção;
- VI - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas); e
- VII - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas.

Art. 340° A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.

Parágrafo único. Todos os organismos considerados patogênicos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de contenção e biossegurança para o produto em questão.

Art. 341° As áreas onde se manipulam microorganismos patogênicos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado.

Parágrafo único. O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente. Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

Art. 342° Quando forem utilizados na produção microorganismos patogênicos, a área de produção deve possuir sistemas específicos de descontaminação dos efluentes.

Art. 343° As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

Art. 344° Os filtros de ventilação devem ser hidrofóbicos e devem ser adequados para seu uso proposto.

Seção IV - Manutenção do banco de células e registros

Art. 345° É responsabilidade do fabricante a qualidade de cada banco de células, garantindo a rastreabilidade, identidade, pureza, viabilidade e demais testes a serem realizados em cada banco, conforme as características biológicas das células.

Art. 346° Os bancos de células mestre e de trabalho utilizados na fabricação de produtos biológicos devem ser estabelecidos conforme os princípios de Boas Práticas de Fabricação.

Parágrafo único. Devem ser armazenados separados de outros materiais com acesso restrito a pessoas autorizadas

Art. 347° Para garantir a produção contínua do insumo biológico, os fabricantes devem ter planos para prevenir que algum evento não desejado como incêndio, queda de energia ou erro humano, possa inutilizar o banco de células.

Parágrafo único. Tais planos podem incluir armazenamento dos frascos do banco de células em múltiplos locais.

Art. 348° O banco de células deve ser mantido sob as condições de armazenagem adequadas para manter a viabilidade celular e evitar contaminação.

Art. 349° Deve haver procedimentos para evitar contaminação do banco de células, principalmente durante sua manipulação.

Art. 350° Os bancos de células de trabalho recém preparados devem ser qualificados através de caracterização e testes apropriados.

Art. 351° Devem ser mantidos registros das condições de armazenagem e do uso dos frascos do banco de células, de forma a permitir sua rastreabilidade.

Art. 352° Deve ser feito o monitoramento da estabilidade do banco de células (quando apropriado) sob condições de armazenagem definidas, para determinar sua adequação para uso.

Art. 353° Deve haver controle e registro do número de repiques/ passagens das cepas utilizadas.

Seção V - Cultura de células/Fermentação

Art. 254° Quando é necessária a adição asséptica de substrato celular, meio de cultura, tampões, gases, ou outros componentes, sistemas fechados ou de contenção devem ser usados, se possível.

Parágrafo único. Se a inoculação inicial, transferências ou adições posteriores (meio, tampões e outros componentes) são realizadas em recipientes abertos, deve haver controles e procedimentos para minimizar o risco de contaminação.

Art. 355° Quando a qualidade do produto pode ser afetada por contaminação microbiana, manipulações usando recipientes abertos devem ser realizadas sob fluxo unidirecional ou em ambientes semelhantemente controlados.

Art. 356° O pessoal deve estar adequadamente paramentado e deve ter precauções especiais no manuseio das culturas.

Art. 357° Parâmetros operacionais críticos (como por exemplo, temperatura, pH, velocidade de agitação, concentração de gases, pressão) devem ser monitorados para garantir consistência com o processo estabelecido.

Parágrafo único. Crescimento celular, viabilidade (para a maioria dos processos de cultura celular), e, quando apropriado, produtividade e rendimento também devem ser monitorados

Art. 358° Os equipamentos para cultivo celular devem ser limpos e quando apropriado esterilizados após o uso.

Art. 359° Quando apropriado, o meio de cultura deve ser esterilizado antes do uso a fim de preservar a qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Parágrafo único. O procedimento de esterilização deve ser validado.

Art. 360° Deve haver procedimentos para detectar contaminações e estabelecer a ação a ser tomada, incluindo procedimentos para determinar o impacto da contaminação no produto.

Art. 361° Microorganismos estranhos observados durante o processo de fermentação devem ser identificados e o efeito de sua presença na qualidade do produto deve ser avaliado.

Parágrafo único. Os resultados de tais verificações devem ser levados em consideração na disposição do produto fabricado.

Art. 362° Devem ser mantidos registros dos casos de contaminação.

Art. 363° Deve haver procedimentos para descontaminação dos equipamentos.

Art. 364° Os procedimentos de limpeza dos equipamentos devem ser validados.

Seção VI - Recuperação e Purificação

Art. 365° As etapas de recuperação, seja para remoção de células ou componentes celulares, ou para coletar componentes celulares após ruptura, devem ser realizadas em equipamento e áreas apropriadas de forma a minimizar o risco de contaminação.

Art. 366° Os procedimentos de recuperação e purificação que removem ou inativam o organismo produtor, restos celulares e componentes do meio de cultura e do processo devem ser adequados para assegurar que o insumo farmacêutico ativo seja recuperado consistentemente.

Art. 367° Quando for realizado um processo de inativação durante a produção devem ser tomadas medidas para evitar o risco de contaminação cruzada entre os produtos ativos e inativos.

Art. 368° Todos os equipamentos devem ser limpos e quando aplicável esterilizados, de forma a garantir que a qualidade do insumo farmacêutico ativo não seja comprometida.

Art. 369° Quando forem utilizados sistemas abertos, a purificação deverá ser realizada em condições ambientais apropriadas para a preservação da qualidade do produto.

Art. 370° A(s) coluna(s) cromatográfica(s) e membranas utilizada(s) no processo de purificação deve(m) ser dedicada(s) por produto quando apropriado, devendo ser esterilizada(s) ou sanitizada(s) após cada lote.

§ 1° Deve-se definir a vida útil da resina utilizada e estipular o prazo de validade para a esterilização e/ou sanitização.

§ 2° Deve-se estabelecer limites máximos de carga microbiana e endotoxinas da coluna e monitorá-los.

Seção VII - Etapas de remoção ou inativação viral

Art. 371° Deve ser demonstrado através de evidências documentais que as etapas de inativação ou remoção viral são efetivas.

Art. 372° Precauções apropriadas devem ser tomadas para prevenir contaminação viral das etapas pós remoção/inativação viral pelas etapas pré remoção/inativação viral.

Parágrafo único. Os processos realizados em sistemas abertos deverão ser separados e ter unidades de tratamento de ar separadas.

Art. 373° Se o mesmo equipamento for utilizado para diferentes etapas do processo de purificação, procedimentos apropriados de limpeza e sanitização devem ser empregados antes da reutilização.

Parágrafo único. Precauções apropriadas devem ser tomadas para evitar a contaminação viral advinda de etapas anteriores.

Art. 374° Quando utilizados produtos químicos para a inativação, estes não devem interferir na qualidade do insumo farmacêutico ativo."

CAPÍTULO XIX - INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL

Art. 375° Este capítulo não contempla os fabricantes de insumos farmacêuticos de origem vegetal destinados ao isolamento de substâncias puras, e não abrange a combinação de matéria-prima vegetal com materiais de origens animal e mineral, substâncias químicas isoladas, entre outras.

Seção I - Sanitização e higiene

Art. 376° Devido a sua origem, as matérias-primas vegetais podem conter contaminantes microbiológicos. Para evitar alterações e reduzir a contaminação em geral, são necessárias sanitização e higiene durante a fabricação.

Art. 377° O resíduo proveniente da fabricação deve ser descartado regularmente, em recipientes claramente identificados, que devem ser mantidos fechados, de modo a manter a higiene na área de produção.

Seção II - Reclamações

Art. 378° O responsável pelas reclamações e decisões quanto às medidas a serem tomadas deve ter treinamento apropriado e experiência nos aspectos específicos relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Seção III - Auto-inspeção

Art. 379° Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter conhecimentos específicos relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Seção IV - Pessoal

Art. 380° A liberação dos produtos deve ser autorizada por funcionário que tenha conhecimento dos aspectos específicos de produção e de controle de qualidade relacionados a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Art. 381° O pessoal da produção e do controle de qualidade deve ter treinamento adequado nas questões específicas relevantes a insumos farmacêuticos de origem vegetal.

Art. 382° Todo pessoal deve ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas por meio de roupas e equipamentos de proteção individual adequados.

Seção V - Instalações

Art. 383° Para proteger o material armazenado sem embalagem e reduzir o risco de ataques por pragas, o tempo de armazenagem da matéria-prima vegetal deve ser mínimo e atender a especificação da matéria-prima.

Art. 384° O armazenamento de matéria-prima vegetal pode exigir condições especiais de umidade, temperatura e proteção da luz, conforme especificações técnicas. Devem ser tomadas medidas apropriadas para garantir que essas condições sejam mantidas, monitoradas e registradas.

Art. 385° Na produção deve ser dada atenção particular às áreas onde se realiza o processamento das etapas que geram poeira, devendo ser providas de sistema de exaustão adequado, inclusive com coleta do produto de exaustão, não permitindo que o pó contamine o ar externo.

Art. 386° Nas etapas de produção que gerem vapores deve ser empregado um mecanismo adequado de exaustão de ar para evitar o seu acúmulo, de forma a minimizar a contaminação cruzada e ambiental.

Seção VI - Documentação

Art. 387° As especificações referentes à Planta Medicinal devem incluir, no mínimo, as seguintes informações.

- I - nomenclatura botânica completa;
- II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;
- III - parte da planta utilizada;
- IV - caracterização organoléptica;
- V - descrição macroscópica;
- VI - descrição microscópica; e
- VII - pesquisa de contaminantes e impurezas (pesticidas e metais pesados).

Art. 388° As especificações referentes à Droga Vegetal devem incluir, no mínimo, as seguintes informações, quando aplicável:

- I - nomenclatura botânica completa;
- II - detalhes da origem: data, hora, local da coleta/colheita, condições do tempo, entre outros;
- III - parte da planta utilizada;
- IV - caracterização organoléptica;
- V - descrição macroscópica;
- VI - descrição microscópica;
- VII - prospecção fitoquímica ou perfil cromatográfico;
- VIII - análise quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- IX - estado de divisão da droga ou granulometria;
- X - testes de pureza e integridade;
- XI - testes quanto a metais pesados e prováveis contaminantes, materiais estranhos e adulterantes;
- XII - testes quanto à contaminação microbiológica, resíduos de fumigantes (se aplicável), micotoxinas e radioatividade (se aplicável) e seus limites aceitáveis;
- XIII - referência da monografia farmacopéica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas; e.
- XIV - pesquisa de contaminantes e impurezas (pesticidas e metais pesados).

Art. 389° As especificações referentes ao Derivado Vegetal devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:

- I - nomenclatura botânica completa;
- II - parte da planta utilizada;
- III - caracterização organoléptica;
- IV - líquidos extratores, excipientes e/ou veículos utilizados na extração;
- V - teor alcoólico;
- VI - análise qualitativa e quantitativa dos princípios ativos e/ou marcadores;
- VII - proporção quantitativa entre a planta medicinal fresca ou droga vegetal e o extrato;

- VIII - análise microbiológica;
- IX - testes de pureza e integridade; e
- X - referência da monografia farmacopeica. Caso não tenha referência em compêndios oficiais, apresentar especificações e metodologias desenvolvidas e validadas.

Seção VII - Produção

Art. 390º As instruções de produção devem descrever as diferentes operações a serem desempenhadas, incluindo o tempo e, se aplicável, as temperaturas exigidas no processo.

Art. 391º As condições de secagem devem ser apropriadas à matéria-prima vegetal processada.

Parágrafo único. Quando a planta tiver de ser processada, sem secar, deverá ser justificado o uso da planta medicinal fresca.

Art. 392º Para a produção de extratos, as instruções devem especificar detalhes do método e solventes utilizados, a temperatura e o tempo necessários à extração e quaisquer etapas e métodos de concentração utilizados.

Seção VIII - Embalagem e rotulagem

Art. 393º As embalagens devem estar claramente identificadas com as seguintes informações:

- I - nomenclatura botânica oficial;
- II - forma de apresentação do produto;
- III - número do lote;
- IV - prazo de validade e data de fabricação;
- V - quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- VI - advertências, se necessárias;
- VII - condições de armazenamento;
- VIII - nome, identificação e endereço do fabricante;
- IX - nome do fornecedor, se aplicável;
- X - nome do responsável técnico e inscrição no conselho de classe; e
- XI - outros requisitos conforme a categoria de produtos de acordo com a legislação específica.

CAPÍTULO XX - DISPOSIÇÕES FINAIS

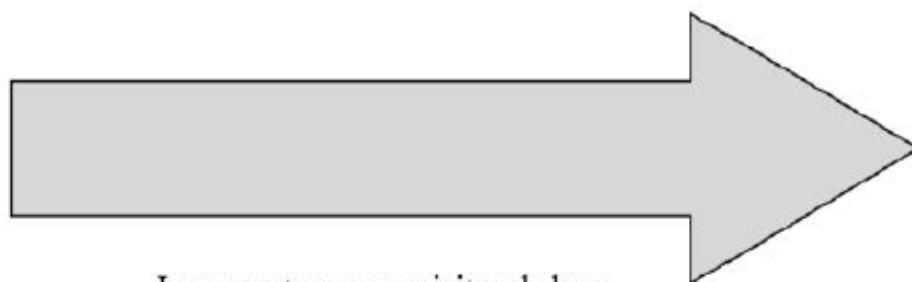
Art. 394º Ficam revogadas as Resoluções da Diretoria Colegiada - RDC nº. 249, de 13 de setembro de 2005, RDC nº 57, de 19 de novembro de 2012 e RDC nº 14, de 14 de março de 2013.

Art. 395º A inobservância ao disposto na presente Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei nº 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas.

Art. 396º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Anexo 1

Síntese química	Produção dos materiais de partida para o insumo farmacêutico ativo	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Produção do(s) intermediário(s)	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos derivados de fontes animais	Coleta de órgãos, fluidos ou tecidos	Corte, mistura e/ou processamento inicial	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos extraídos de fontes vegetais	Coleta da planta e corte	Extração(ões) inicial(is)	Introdução dos materiais de partida no processo produtivo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Extratos vegetais usados como insumos farmacêuticos ativos	Coleta da planta e corte	Extração inicial		Extrações posteriores	Processamento físico e embalagem
Insumos farmacêuticos ativos constituídos por vegetais fragmentados ou pulverizados	Coleta das plantas e/ou cultivo, colheita e corte	fragmentação			Processamento físico e embalagem
Biotecnologia: fermentação e cultura de células	Estabelecimento do banco mestre de células e banco de células de trabalho	Manutenção do banco de células de trabalho	Cultura de células e/ou fermentação	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem
Processo clássico de fermentação para produção de insumos farmacêuticos ativos	Estabelecimento do banco de células	Manutenção do banco de células	Introdução das células no processo fermentativo	Isolamento e purificação	Processamento físico e embalagem



Incremento nos requisitos de boas práticas de fabricação

LEI Nº 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976

DOU 24/09/1976

Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA, faço saber que o CONGRESSO NACIONAL decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Disposições Preliminares

Art 1º Ficam sujeitos às normas de vigilância sanitária instituídas por esta Lei os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, definidos na Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973, bem como os produtos de higiene, os cosméticos, perfumes, saneantes domissanitários, produtos destinados à correção estética e outros adiante definidos.

Art 2º Somente poderão extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, purificar, fracionar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar ou expedir os produtos de que trata o art. 1º as empresas para tal fim autorizadas pelo Ministério da Saúde e cujos estabelecimentos hajam sido licenciados pelo órgão sanitário das Unidades Federativas em que se localizem.

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

- I - Produtos Dietéticos - Produtos tecnicamente elaborados para atender às necessidades dietéticas de pessoas em condições fisiológicas especiais;
- II - Nutrimentos: Substâncias constituintes dos alimentos de valor nutricional, incluindo proteínas, gorduras, hidratos de carbono, água, elementos minerais e vitaminas;
- III - Produtos de Higiene: Produtos para uso externo, antissépticos ou não, destinados ao asseio ou à desinfecção corporal, compreendendo os sabonetes, xampus, dentifrícios, enxaguatórios bucais, antiperspirantes, desodorantes, produtos para barbear e após o barbear, estípticos e outros;
- IV - Perfumes: Produtos de composição aromática obtida à base de substâncias naturais ou sintéticas, que, em concentrações e veículos apropriados, tenham como principal finalidade a odorização de pessoas ou ambientes, incluídos os extratos, as águas perfumadas, os perfumes cremosos, preparados para banho e os odorizantes de ambientes, apresentados em forma líquida, geleificada, pastosa ou sólida;
- V - Cosméticos: Produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, creme para as mãos e similares, máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem e óleos cosméticos, ruges, blushes, batons, lápis labiais, preparados anti- solares, bronzeadores e simulatórios, rímeis, sombras, delineadores, tinturas capilares, agentes clareadores de cabelos, preparados para ondular e para alisar cabelos, fixadores de cabelos, laquês, brilhantinas e similares, loções capilares, depilatórios e epilatórios, preparados para unhas e outros;

VI - Corantes: Substâncias adicionais aos medicamentos, produtos dietéticos, cosméticos, perfumes, produtos de higiene e similares, saneantes domissanitários e similares, com o efeito de lhes conferir cor e, em determinados tipos de cosméticos, transferi-la para a superfície cutânea e anexos da pele;

VII - Saneantes Domissanitários: Substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos, em lugares de uso comum e no tratamento da água compreendendo:

- a) inseticidas - destinados ao combate, à prevenção e ao controle dos insetos em habitações, recintos e lugares de uso público e suas cercanias;
- b) raticidas - destinados ao combate a ratos, camundongos e outros roedores, em domicílios, embarcações, recintos e lugares de uso público, contendo substâncias ativas, isoladas ou em associação, que não ofereçam risco à vida ou à saúde do homem e dos animais úteis de sangue quente, quando aplicados em conformidade com as recomendações contidas em sua apresentação;
- c) desinfetantes - destinados a destruir, indiscriminada ou seletivamente, microrganismos, quando aplicados em objetos inanimados ou ambientes;
- d) detergentes - destinados a dissolver gorduras e à higiene de recipientes e vasilhas, e a aplicações de uso doméstico.

VIII - Rótulo: Identificação impressa ou litografada, bem como os dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios, cartuchos ou qualquer outro protetor de embalagem;

IX - Embalagem: Invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento, removível ou não, destinada a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, os produtos de que trata esta Lei;

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

XI - Fabricação: Todas as operações que se fazem necessárias para a obtenção dos produtos abrangidos por esta Lei;

XII - Matérias-Primas: Substâncias ativas ou inativas que se empregam na fabricação de medicamentos e de outros produtos abrangidos por esta Lei, tanto as que permanecem inalteradas quanto as passíveis de sofrer modificações;

XIII - Lote ou Partida: Quantidade de um medicamento ou produto abrangido por esta Lei, que se produz em um ciclo de fabricação, e cuja característica essencial é a homogeneidade;

XIV - Número do Lote: Designação impressa na etiqueta de um medicamento e de produtos abrangidos por esta Lei que permita identificar o lote ou a partida a que pertençam e, em caso de necessidade, localizar e rever todas as operações de fabricação e inspeção praticadas durante a produção;

XV - Controle de Qualidade: Conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos abrangidos por esta Lei, que satisfaçam às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade;

XVI - Produto Semi-Elaborado: Toda a substância ou mistura de substâncias ainda sob o processo de fabricação;

XVII - Pureza: Grau em que uma droga determinada contém outros materiais estranhos.

XVIII - Denominação Comum Brasileira (DCB) - denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária;

XIX - Denominação Comum Internacional (DCI) - denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial de Saúde;

XX - Medicamento Similar - aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação

terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;

XXI - Medicamento Genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.;

XXII - Medicamento de Referência - produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro;

XXIII - Produto Farmacêutico Intercambiável - equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança;

XXIV - Bioequivalência - consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental;

XXV - Biodisponibilidade - indica a velocidade e sua extensão de absorção de um princípio ativo em forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina.

Parágrafo único. Até 30 de junho de 2003, no caso de medicamentos genéricos importados, cujos ensaios de bioequivalência foram realizados fora do País, devem ser apresentados os ensaios de dissolução comparativos entre o medicamento-teste, o medicamento de referência internacional utilizado no estudo de bioequivalência e o medicamento de referência nacional.

Art 4º - Os produtos destinados ao uso infantil não poderão conter substâncias cáusticas ou irritantes, terão embalagens isentas de partes contundentes e não poderão ser apresentados sob a forma de aerossol.

Art 5º Os produtos de que trata esta Lei não poderão ter nome ou designação que induza a erro quanto à sua composição, qualidade, finalidade, suas indicações, suas aplicações, seu modo de usar ou sua procedência; as drogas e insumos farmacêuticos em hipótese nenhuma poderão ostentar nomes ou designações de fantasia.

§ 1º É vedada a adoção de nome igual ou assemelhado para produtos de diferente composição, ainda que do mesmo fabricante, assegurando-se a prioridade do registro com a ordem cronológica da entrada dos pedidos na repartição competente do Ministério da Saúde, quando inexistir registro anterior.

§ 2º Poderá ser aprovado o nome de produto cujo registro for requerido posteriormente, desde que denegado pedido de registro anterior, por motivos de ordem técnica ou científica.

§ 3º Comprovada a colidência de marcas, deverá ser requerida a modificação do nome ou designação do produto, no prazo de 90 (noventa) dias da data da publicação do despacho no Diário Oficial da União, sob pena de indeferimento do registro.

§ 4º - Sem prejuízo do disposto neste artigo, os medicamentos contendo uma única substância ativa sobejamente conhecida, a critério do Ministério da Saúde, e os imunoterápicos, drogas e insumos

farmacêuticos deverão ser identificados pela denominação constante da Farmacopéia Brasileira, não podendo, em hipótese alguma, ter nomes ou designações de fantasia.

(Parágrafo 4º incluído pela LEI Nº 6.480, DE 01 DE DEZEMBRO DE 1977)

Art 6º A comprovação de que determinado produto, até então considerado útil, é nocivo à saúde ou não preenche requisitos estabelecidos em lei implica na sua imediata retirada do comércio e na exigência da modificação da fórmula de sua composição e nos dizeres dos rótulos, das bulas e embalagens, sob pena de cancelamento do registro e da apreensão do produto, em todo o território nacional.

Parágrafo único. É atribuição exclusiva do Ministério da Saúde o registro e a permissão do uso dos medicamentos, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes.

Art 7º Como medida de segurança sanitária e à vista de razões fundamentadas do órgão competente, poderá o Ministério da Saúde, a qualquer momento, suspender a fabricação e venda de qualquer dos produtos de que trata esta Lei, que, embora registrado, se torne suspeito de ter efeitos nocivos à saúde humana.

Art 8º Nenhum estabelecimento que fabrique ou industrialize produto abrangido por esta Lei poderá funcionar sem a assistência e responsabilidade efetivas de técnico legalmente habilitado.

Art 9º Independem de licença para funcionamento os estabelecimentos abrangidos por esta Lei integrantes da Administração Pública ou por ela instituídos, ficando sujeitos, porém às exigências pertinentes às instalações, aos equipamentos e à aparelhagem adequados e à assistência e responsabilidade técnicas.

Parágrafo único. Para fins de controle sanitário, previsto na legislação em vigor, é obrigatória a comunicação, pelos órgãos referidos neste artigo, ao Ministério da Saúde, da existência ou instalação de estabelecimentos de que trata a presente Lei.

Art 10. É vedada a importação de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos e demais produtos de que trata esta Lei, para fins industriais e comerciais, sem prévia e expressa manifestação favorável do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. Compreendem-se nas exigências deste artigo as aquisições ou doações que envolvam pessoas de direito público e privado, cuja quantidade e qualidade possam comprometer a execução de programas nacionais de saúde.

Art 11. As drogas, os medicamentos e quaisquer insumos farmacêuticos correlatos, produtos de higiene cosméticos e saneantes domissanitários, importados ou não, somente serão entregues ao consumo nas embalagens originais ou em outras previamente autorizadas pelo Ministério da Saúde.

§ 1º P comercialização no mercado interno independa de prescrição médica, terão acrescentados, na rotulagem, dizeres esara atender ao desenvolvimento de planos e programas do Governo Federal, de produção e distribuição de medicamentos à população carente de recursos, poderá o Ministério da Saúde autorizar o emprego de embalagens ou reembalagens especiais, que, sem prejuízo da pureza e eficácia do produto, permitam a redução dos custos.

§ 2º - Os produtos importados, cuja comercialização no mercado interno independa de prescrição

médica, terão acrescentados, na rotulagem, dizeres esclarecedores, no idioma português, sobre sua composição, suas indicações e seu modo de usar.

Do registro

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

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

§.2º Excetua-se do disposto no parágrafo anterior a validade do registro e da revalidação do registro dos produtos dietéticos, cujo prazo é de 2 (dois) anos.

§ 3º O registro será concedido no prazo máximo de 90 (noventa) dias, a contar da data de entrega do requerimento, salvo nos casos de inobservância desta Lei ou de seus regulamentos.

§ 4º Os atos referentes ao registro e à revalidação do registro somente produzirão efeitos a partir da data da publicação no Diário Oficial da União.

§ 5º A concessão do registro e de sua revalidade, e as análises prévia e de controle, quando for o caso, ficam sujeitas ao pagamento de preços públicos, referido no art. 82.

§ 6º A revalidação do registro deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até a data do término daquela.

§ 7º Será declarada a caducidade do registro do produto cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido no § 6º deste artigo.

§ 8º Não será revalidado o registro do produto que não for industrializado no primeiro período de validade.

§ 9º Constará obrigatoriamente do registro de que trata este artigo a fórmula da composição do produto, com a indicação dos ingredientes utilizados e respectiva dosagem.

Art 13. Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro.

Art. 14 - Ficam excluídos, das exigências previstas nesta Lei, os nomes ou designações de fantasia dos produtos licenciados e industrializados anteriormente à sua vigência.

(Redação dada pela LEI N° 6.480, DE 01 DE DEZEMBRO DE 1977)

Art 15. O registro dos produtos de que trata esta Lei será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em Lei, regulamento ou instrução do órgão competente.

Do Registro de Drogas, Medicamentos e Insumos Farmacêuticos

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins

de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos

(Redação dada pela LEI Nº 10.742, DE 06 DE OUTUBRO DE 2003)

~~I - Que o produto seja designado por nome que o distinga dos demais do mesmo fabricante e dos da mesma espécie de outros fabricantes.~~

I - que o produto obedeça ao disposto no art. 5º e seus parágrafos.

(Redação dada pela LEI Nº 6.480, DE 01 DE DEZEMBRO DE 1977)

II - Que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.

III - Tratando-se de produto novo, que sejam oferecidas amplas informações sobre a sua composição e o seu uso, para avaliação de sua natureza e determinação do grau de segurança e eficácia necessários.

IV - Apresentação, quando solicitada, de amostra para análises e experiências que sejam julgadas necessárias pelos órgãos competentes do Ministério da Saúde.

V - Quando houver substância nova na composição do medicamento, entrega de amostra acompanhada dos dados químicos e físico-químicos que a identifiquem.

VI - Quando se trate de droga ou medicamento cuja elaboração necessite de aparelhagem técnica e específica, prova de que o estabelecimento se acha devidamente equipado e mantém pessoal habilitado ao seu manuseio ou contrato com terceiros para essa finalidade.

VII - a apresentação das seguintes informações econômicas:

- a) o preço do produto praticado pela empresa em outros países;
- b) o valor de aquisição da substância ativa do produto;
- c) o custo do tratamento por paciente com o uso do produto;
- d) o número potencial de pacientes a ser tratado;
- e) a lista de preço que pretende praticar no mercado interno, com a discriminação de sua carga tributária;
- f) a discriminação da proposta de comercialização do produto, incluindo os gastos previstos com o esforço devenda e com publicidade e propaganda;
- g) o preço do produto que sofreu modificação, quando se tratar de mudança de fórmula ou de forma;
- h) a relação de todos os produtos substitutos existentes no mercado, acompanhada de seus respectivos preços.

§ 1º (Revogado como parágrafo único pela Lei nº 6.480, de 1º de dezembro de 1977).

§ 2º A apresentação das informações constantes do inciso VII poderá ser dispensada, em parte ou no todo, em conformidade com regulamentação específica.

Art 17. O registro dos produtos de que trata este Título será negado sempre que não atendidas as condições, as exigências e os procedimentos para tal fim previstos em Lei, regulamento ou instrução do órgão competente.

Art 18. O registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos de procedência estrangeira dependerá além das condições, das exigências e dos procedimentos previstos nesta Lei e seu regulamento, da comprovação de que já é registrado no país de origem.

§ 1º Na impossibilidade do cumprimento do disposto no caput deste artigo, deverá ser apresentada comprovação do registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional e aprovado em ato próprio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

§ 2º No ato do registro de medicamento de procedência estrangeira, a empresa fabricante deverá apresentar comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação, reconhecidas no âmbito nacional.

Art 19. Será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações enunciadas em bulas, rótulos ou publicidade.

Parágrafo único. Havendo necessidade de serem modificadas a composição, posologia ou as indicações terapêuticas de produto farmacêutico tecnicamente elaborado, a empresa solicitará a competente permissão ao Ministério da Saúde, instruindo o pedido conforme o previsto no regulamento desta Lei.

Art 20. Somente será registrado o medicamento cuja preparação necessite cuidados especiais de purificação, dosagem, esterilização ou conservação, quando:

- I - tiver em sua composição substância nova;
- II - tiver em sua composição substância conhecida, à qual seja dada aplicação nova ou vantajosa em terapêutica;
- III - apresentar melhoramento de fórmula ou forma, sob o ponto de vista farmacêutico e/ou terapêutico.

Parágrafo único. Não poderá ser registrado o medicamento que não tenha em sua composição substância reconhecidamente benéfica do ponto de vista clínico ou terapêutico.

Art. 21. Fica assegurado o direito de registro de medicamentos similares a outros já registrados, desde que satisfaçam as exigências estabelecidas nesta Lei

§ 1º Os medicamentos similares a serem fabricados no País, consideram-se registrados após decorrido o prazo de cento e vinte dias, contado da apresentação do respectivo requerimento, se até então não tiver sido indeferido.

§ 2º A contagem do prazo para registro será interrompida até a satisfação, pela empresa interessada, de exigência da autoridade sanitária, não podendo tal prazo exceder a cento e oitenta dias.

§ 3º O registro, concedido nas condições dos parágrafos anteriores, perderá a sua validade, independentemente de notificação ou interpelação, se o produto não for comercializado no prazo de um ano após a data de sua concessão, prorrogável por mais seis meses, a critério da autoridade sanitária, mediante justificativa escrita de iniciativa da empresa interessada.

§ 4º O pedido de novo registro do produto poderá ser formulado dois anos após a verificação do fato que deu causa à perda da validade do anteriormente concedido, salvo se não for imputável à empresa interessada.

§ 5º As disposições deste artigo aplicam-se aos produtos registrados e fabricados em Estado-Parte integrante do Mercado Comum do Sul - MERCOSUL, para efeito de sua comercialização no País, se corresponderem a similar nacional já registrado.

Art. 22. As drogas, os medicamentos e insumos farmacêuticos que contenham substâncias entorpecentes ou determinem dependência física ou psíquica, estando sujeitos ao controle especial

previsto no Decreto-Lei nº 753, de 11 de agosto de 1969, bem como em outros diplomas legais, regulamentos e demais normas pertinentes, e os medicamentos em geral, só serão registrados ou terão seus registros renovados, se, além do atendimento das condições, das exigências e do procedimento estabelecidos nesta Lei e seu regulamento, suas embalagens e sua rotulagem se enquadrarem nos padrões aprovados pelo Ministério da Saúde.

O Art. 23 foi revogado pela LEI Nº 10.742/ 2003.

Art. 24. Estão isentos de registro os medicamentos novos, destinados exclusivamente a uso experimental, sob controle médico, podendo, inclusive, ser importados mediante expressa autorização do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. A isenção prevista neste artigo só será válida pelo prazo de até 3 (três) anos, findo o qual o produto ficará obrigado ao registro, sob pena de apreensão determinada pelo Ministério da Saúde.

Do Registro de Correlatos

Art 25. Os aparelhos, instrumentos e acessórios usados em medicina, odontologia e atividades afins, bem como nas de educação física, embelezamento ou correção estética, somente poderão ser fabricados, ou importados, para entrega ao consumo e exposição à venda, depois que o Ministério da Saúde se pronunciar sobre a obrigatoriedade ou não do registro.

§ 1º Estarão dispensados do registro os aparelhos, instrumentos ou acessórios de que trata este artigo, que figurem em relações para tal fim elaboradas pelo Ministério da Saúde, ficando, porém, sujeitos, para os demais efeitos desta Lei e de seu regulamento, a regime de vigilância sanitária.
§ 2º O regulamento desta Lei prescreverá as condições, as exigências e os procedimentos concernentes ao registro dos aparelhos, instrumentos ou acessórios de que trata este artigo.

Do Registro de Cosméticos, Produtos de Higiene, Perfumes e outros

Art 26. Somente serão registrados como cosméticos, produtos para higiene pessoal, perfumes e outros de natureza e finalidade semelhantes, os produtos que se destinem a uso externo ou no ambiente, consoante suas finalidades estética, protetora, higiênica ou odorífera, sem causar irritações à pele nem danos à saúde.

Art 27. Além de sujeito às exigências regulamentares próprias, o registro dos cosméticos, dos produtos destinados à higiene pessoal, dos perfumes e demais, de finalidade congênere, dependerá da satisfação das seguintes exigências:

- I - Enquadrar-se na relação de substâncias declaradas inócuas, elaborada pelo órgão competente do Ministério da Saúde e publicada no Diário Oficial da União, a qual conterá as especificações pertinentes a cada categoria, bem como às drogas, aos insumos, às matérias-primas, aos corantes, aos solventes e aos demais permitidos em sua fabricação.
- II - Não se enquadrando na relação referida no inciso anterior, terem reconhecida a inocuidade das respectivas fórmulas, em pareceres conclusivos, emitidos pelos órgãos competentes, de análise e técnico, do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. A relação de substância a que se refere o inciso I deste artigo poderá ser alterada para exclusão de substâncias que venham a ser julgadas nocivas à saúde, ou para inclusão de outras, que venham a ser aprovadas.

Art 28. O registro dos cosméticos, produtos destinados à higiene pessoal, e outros de finalidades idênticas, que contenham substâncias medicamentosas, embora em dose infraterapêutica, obedecerá às normas constantes dos artigos 16 e suas alíneas, 17, 18 e 19 e seu parágrafo único, 20 e 21 e do regulamento desta Lei.

Art 29. Somente será registrado produto referido no artigo 26 que contenha em sua composição matéria-prima, solvente, corante ou insumos farmacêuticos, constantes da relação elaborada pelo órgão competente do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, desde que ressalvadas expressamente nos rótulos e embalagens as restrições de uso, quando for o caso, em conformidade com a área do corpo em que deva ser aplicado.

Parágrafo único. Quando apresentados sob a forma de aerosol, os produtos referidos no artigo 26 só serão registrados se obedecerem aos padrões técnicos aprovados pelo Ministério da Saúde e às demais exigências e normas específicas.

Art 30. Os cosméticos, produtos de higiene pessoal de adultos e crianças, perfumes e congêneres poderão ter alteradas suas fórmulas de composição desde que as alterações sejam aprovadas pelo Ministério da Saúde, com base nos competentes laudos técnicos.

Art 31. As alterações de fórmula serão objeto de averbação no registro do produto, conforme se dispuser em regulamento.

Art 32. O Ministério da Saúde fará publicar no Diário Oficial da União a relação dos corantes naturais orgânicos, artificiais e sintéticos, incluindo seus sais e suas lacs, permitidos na fabricação dos produtos de que tratam os artigos 29, parágrafo único, e 30.

§ 1º Será excluído da relação a que se refere este artigo todo e qualquer corante que apresente toxicidade ativa ou potencial.

§ 2º A inclusão e exclusão de corantes e suas decorrências obedecerão a disposições constantes de regulamento.

Do Registro dos Saneantes Domissanitários

Art 33. O registro dos saneantes domissanitários, dos desinfetantes e detergentes obedecerá ao disposto em regulamento e em normas complementares específicas.

Art 34. Somente poderão ser registrados os inseticidas que:

- I - possam ser aplicados corretamente, em estrita observância às instruções dos rótulos e demais elementos explicativos;
- II - não ofereçam qualquer possibilidade de risco à saúde humana e à dos animais domésticos de sangue quente, nas condições de uso previstas;
- III - não sejam corrosivos ou prejudiciais às superfícies tratadas.

Art 35. Somente serão registrados os inseticidas:

- I - apresentados segundo as formas previstas no regulamento desta Lei;
- II - em cuja composição a substância inseticida e a sinérgica, naturais ou sintéticas, observem os índices de concentração adequados, estabelecidos pelo Ministério da Saúde;
- III - cuja fórmula de composição atenda às precauções necessárias, com vistas ao seu manuseio e às medidas terapêuticas em caso de acidente, para a indispensável preservação da vida humana, segundo as instruções do Ministério da Saúde.

Parágrafo único. O regulamento desta Lei fixará as exigências, as condições e os procedimentos referentes ao registro de inseticidas.

Art 36. Para fins de registro dos inseticidas, as substâncias componentes das fórmulas respectivas serão consideradas:

- I - solventes e diluentes, as empregadas como veículos nas preparações inseticidas;
- I - propelentes, os agentes propulsores utilizados nas preparações premidas.

Art 37. O Ministério da Saúde elaborará e fará publicar no Diário Oficial da União a relação dos solventes, diluentes e propelentes permitidos, com as respectivas concentrações máximas.

Art 38. Será permitida a associação de inseticidas, que deverão ter, quando da mesma classe, as concentrações dos elementos ativos reduzidas proporcionalmente.

Art 39. As associações de inseticidas deverão satisfazer aos requisitos dispostos no artigo 35 e seu parágrafo único, quanto à toxicidade para animais submetidos a prova de eficiência.

Art 40. O registro dos inseticidas só será permitido quando se destine:

- I - à pronta aplicação por qualquer pessoa, para fins domésticos;
- II - à aplicação e manipulação por pessoa ou organização especializada, para fins profissionais.

Art 41. Registrar-se-ão como raticidas as preparações cujas fórmulas de composição incluam substâncias ativas, isoladas ou em associação em concentrações diversas e sob determinadas formas e tipos de apresentação.

Parágrafo único. As associações de substâncias raticidas da mesma classe deverão ser reduzidas proporcionalmente às concentrações de seus princípios ativos.

Art 42. Aplica-se ao registro das preparações e substâncias raticidas o disposto nesta Lei, fixando-se em regulamento e em instruções do Ministério da Saúde as demais exigências específicas atinentes a essa classe de produtos.

Art 43. O registro dos desinfetantes será efetuado segundo o disposto no regulamento desta Lei e em instruções expedidas pelo Ministério da Saúde.

Art 44. Para os fins desta Lei, são equiparados aos produtos domissanitários os detergentes e

desinfetantes e respectivos congêneres, destinados à aplicação em objetos inanimados e em ambientes, ficando sujeitos às mesmas exigências e condições no concernente ao registro, à industrialização, entrega ao consumo e fiscalização.

Art 45. A venda dos raticidas e sua entrega ao consumo ficarão restritas, exclusivamente, aos produtos classificados como de baixa e média toxicidade, sendo privativo das empresas especializadas ou de órgãos e entidades da Administração Pública direta e indireta o fornecimento e controle da aplicação dos classificados como de alta toxicidade.

Do Registro dos Produtos Dietéticos

Art 46. Serão registrados como produtos dietéticos os destinados à ingestão oral, que, não enquadrados nas disposições do Decreto-lei número 986, de 21 de outubro de 1969, e respectivos regulamentos, tenham seu uso ou venda dependentes de prescrição médica e se destinem:

- I - a suprir necessidades dietéticas especiais;
- II - a suplementar e enriquecer a alimentação habitual com vitaminas, aminoácidos, minerais e outros elementos;
- III - a iludir as sensações de fome, de apetite e de paladar, substituindo os alimentos habituais nas dietas de restrição.

Art 47. Só serão registrados como dietéticos os produtos constituídos por:

- I - alimentos naturais modificados em sua composição ou características;
- II - produtos naturais, ainda que não considerados alimentos habituais, contendo nutrientes ou adicionados deles;
- III - produtos minerais ou orgânicos, puros ou associados, em condições de contribuir para a elaboração de regimes especiais;
- IV - substâncias isoladas ou associadas, sem valor nutritivo, destinadas a dietas de restrição;
- V - complementos alimentares contendo vitaminas, minerais ou outros nutrientes;
- VI - outros produtos que, isoladamente ou em associação, possam ser caracterizados como dietéticos pelo Ministério da Saúde.

Art 48. Dos produtos dietéticos de que trata esta Lei poderão ser apresentados sob as formas usuais dos produtos farmacêuticos, observadas a nomenclatura e as características próprias aos mesmos.

Art 49. Para assegurar a eficiência dietética mínima necessária e evitar que sejam confundidos com os produtos terapêuticos, o teor dos componentes dos produtos dietéticos, que justifique sua indicação em dietas especiais, deverá obedecer aos padrões aceitos internacionalmente, conforme relações elaboradas pelo Ministério da Saúde.

§ 1º Não havendo padrão estabelecido para os fins deste artigo, a taxa de nutrientes dos produtos dietéticos dependerá de pronunciamento do Ministério da Saúde.

§ 2º A proporção de vitaminas a adicionar aos produtos corresponderá aos padrões estabelecidos pelo Ministério da Saúde.

Da Autorização das Empresas e do Licenciamento dos Estabelecimentos

Art 50. O funcionamento das empresas de que trata esta Lei dependerá de autorização do Ministério da Saúde, à vista da indicação da atividade industrial respectiva, da natureza e espécie dos produtos e da comprovação da capacidade técnica, científica e operacional, e de outras exigências dispostas em regulamentos e atos administrativos pelo mesmo Ministério.

Parágrafo único. A autorização de que trata este artigo será válida para todo o território nacional e deverá ser renovada sempre que ocorrer alteração ou inclusão de atividade ou mudança do sócio ou diretor que tenha a seu cargo a representação legal da empresa.

Art 51. O licenciamento, pela autoridade local, dos estabelecimentos industriais ou comerciais que exerçam as atividades de que trata esta Lei, dependerá de haver sido autorizado o funcionamento da empresa pelo Ministério da Saúde e de serem atendidas, em cada estabelecimento, as exigências de caráter técnico e sanitário estabelecidas em regulamento e instruções do Ministério da Saúde, inclusive no tocante à efetiva assistência de responsáveis técnicos habilitados aos diversos setores de atividade.

Parágrafo único. Cada estabelecimento terá licença específica e independente, ainda que exista mais de um na mesma localidade, pertencente à mesma empresa.

Art 52. A legislação local supletiva fixará as exigências e condições para o licenciamento dos estabelecimentos a que se refere esta Lei, observados os seguintes preceitos:

I - quando um só estabelecimento industrializar ou comercializar produtos de natureza ou finalidade diferentes, será obrigatória a existência de instalações separadas para a fabricação e o acondicionamento dos materiais, substâncias e produtos acabados;
II - localização adequada das dependências e proibição de residências ou moradia nos imóveis a elas destinados e nas áreas adjacentes;
III - aprovação prévia, pelo órgão de saúde estadual, dos projetos e das plantas dos edifícios e fiscalização da respectiva observância.

Da Responsabilidade Técnica

Art 53. As empresas que exerçam as atividades previstas nesta Lei ficam obrigadas a manter responsáveis técnicos legalmente habilitados, suficientes, qualitativa e quantitativamente, para a adequada cobertura das diversas espécies de produção, em cada estabelecimento.

Art 54. Caberá ao responsável técnico elaborar o relatório a ser apresentado ao Ministério da Saúde, para fins de registro do produto, e dar assistência técnica efetiva ao setor sob sua responsabilidade profissional.

Art 55. Embora venha a cessar a prestação de assistência ao estabelecimento, ou este deixe de funcionar, perdurará por um ano, a contar da cessação, a responsabilidade do profissional técnico pelos atos até então praticados.

Art 56. Independentemente de outras cominações legais, inclusive penais, de que sejam passíveis os responsáveis técnicos e administrativos, a empresa responderá administrativa e civilmente por

infração sanitária resultante da inobservância desta Lei e de seus regulamentos e demais normas complementares.

Da Rotulagem e Publicidade

Art 57. O Poder Executivo disporá, em regulamento, sobre a rotulagem, as bulas, os impressos, as etiquetas e os prospectos referentes aos produtos de que trata esta Lei.

Parágrafo único. Além do nome comercial ou marca, os medicamentos deverão obrigatoriamente exibir, nas peças referidas no caput deste artigo, nas embalagens e nos materiais promocionais a Denominação Comum Brasileira ou, quando for o caso, a Denominação Comum Internacional, em letras e caracteres com tamanho nunca inferior à metade do tamanho das letras e caracteres do nome comercial ou marca."

Art 58. A propaganda, sob qualquer forma de divulgação é meio de comunicação, dos produtos sob o regime desta Lei somente poderá ser promovida após autorização do Ministério da Saúde, conforme se dispuser em regulamento.

§ 1º Quando se tratar de droga, medicamento ou qualquer outro produto com a exigência de venda sujeita a prescrição médica ou odontológica, a propaganda ficará restrita a publicações que se destinem exclusivamente à distribuição a médicos, cirurgiões-dentistas e farmacêuticos.
§ 2º A propaganda dos medicamentos de venda livre, dos produtos dietéticos, dos saneantes domissanitários, de cosméticos e de produtos de higiene, será objeto de normas específicas a serem dispostas em regulamento.

Art 59. Não poderão constar de rotulagem ou de propaganda dos produtos de que trata esta Lei designações, nomes geográficos, símbolos, figuras, desenhos ou quaisquer indicações que possibilitem interpretação falsa, erro ou confusão quanto à origem, procedência, natureza, composição ou qualidade, que atribuam ao produto finalidades ou características diferentes daquelas que realmente possua.

Das Embalagens

Art 60. É obrigatória a aprovação, pelo Ministério da Saúde, conforme se dispuser em regulamento, das embalagens, dos equipamentos e utensílios elaborados ou revestidos internamente com substâncias que, em contato com o produto, possam alterar seus efeitos ou produzir dano à saúde.

§ 1º Independem de aprovação as embalagens destinadas ao acondicionamento de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos, produtos de higiene, cosméticos, perfumes e congêneres que não contenham internamente substância capaz de alterar as condições de pureza e eficácia do produto.

§ 2º Não será autorizado o emprego de embalagem destinada a conter ou acondicionar droga, medicamento ou insumo farmacêutico, desde que capaz de causar direta ou indiretamente efeitos nocivos à saúde.

§ 3º A aprovação do tipo de embalagem será precedida de análise prévia, quando for o caso.

Dos Meios de Transporte

Art 61. Quando se tratar de produtos que exijam condições especiais de armazenamento e guarda, os veículos utilizados no seu transporte deverão se dotados de equipamento que possibilite acondicionamento e conservação capazes de assegurar as condições de pureza, segurança e eficácia do produto.

Parágrafo único. Os veículos utilizados no transporte de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, produtos dietéticos, de higiene, perfumes e similares deverão ter asseguradas as condições de desinfecção e higiene necessárias à preservação da saúde humana.

Das Infrações e Penalidades

Art 62. Considera-se alterado, adulterado ou impróprio para o uso o medicamento, a droga e o insumo farmacêutico:

- I - que houver sido misturado ou acondicionado com substância que modifique seu valor terapêutico ou a finalidade a que se destine;
- II - quando houver sido retirado ou falsificado, no todo ou em parte, elemento integrante de sua composição normal, ou substituído por outro de qualidade inferior, ou modificada a dosagem, ou lhe tiver sido acrescentada substância estranha à sua composição, de modo que esta se torne diferente da fórmula constante do registro.
- III - cujo volume não corresponder à quantidade aprovada;
- IV - quando suas condições de pureza, qualidade e autenticidade não satisfizerem às exigências da Farmacopéia Brasileira ou de outro Código adotado pelo Ministério da Saúde.

Parágrafo único. Ocorrendo alteração pela ação do tempo, ou causa estranha à responsabilidade do técnico ou da empresa, fica esta obrigada a retirar imediatamente o produto do comércio, para correção ou substituição, sob pena de incorrer em infração sanitária.

Art 63. Considera-se fraudado, falsificado ou adulterado o produto de higiene, cosmético, perfume ou similar, quando:

- I - for apresentado com indicações que induzam a erro, engano ou confusão quanto à sua procedência, origem, composição ou finalidade;
- II - não observar os padrões e paradigmas estabelecidos nesta Lei e em regulamento, ou as especificações contidas no registro;
- III - tiver modificadas a natureza, composição, as propriedades ou características que constituírem as condições do seu registro, por efeito da adição, redução ou retirada de matérias-primas ou componentes.

Parágrafo único. Incluem-se no que dispõe este artigo os insumos constituídos por matéria-prima ativa, aditiva ou complementar, de natureza química, bioquímica ou biológica, de origem natural ou sintética, ou qualquer outro material destinada à fabricação, manipulação e ao beneficiamento dos produtos de higiene, cosméticos, perfumes e similares,

Art 64. É proibido o reaproveitamento e a utilização de vasilhame tradicionalmente usado para alimentos, bebidas, refrigerantes, produtos dietéticos, medicamentos, drogas produtos químicos, de higiene, cosméticos e perfumes no envasilhamento de saneantes e congêneres.

Art 65. É proibida a colocação de novas datas ou o reacondicionamento em novas embalagens de

produtos cujo prazo de validade haja expirado, excetuados os soros terapêuticos que puderem ser redosados e refiltrados.

Art 66. A inobservância dos preceitos desta Lei, de seu regulamento e normas complementares configura infração de natureza sanitária, ficando sujeito o infrator ao processo e às penalidades previstos no Decreto-lei número 785, de 25 de agosto de 1969, sem prejuízo das demais cominações civis e penais cabíveis.

Parágrafo único. O processo a que se refere este artigo poderá ser instaurado e julgado pelo Ministério da Saúde ou pelas autoridades sanitárias dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, como couber.

Art 67. Independentemente das previstas no Decreto-lei nº 785, de 25 de agosto de 1969, configuram infrações graves ou gravíssimas, nos termos desta Lei, as seguintes práticas puníveis com as sanções indicadas naquele diploma legal:

- I - rotular os produtos sob o regime desta Lei ou deles fazer publicidade sem a observância do disposto nesta Lei e em seu regulamento ou contrariando os termos e as condições do registro ou de autorização respectivos;
- II - alterar processo de fabricação de produtos, sem prévio assentimento do Ministério da Saúde;
- III - vender ou expor à venda produto cujo prazo de validade esteja expirado;
- IV - apor novas datas em produtos cujo prazo de validade haja expirado ou reacondicioná-los em novas embalagens, excetuados os soros terapêuticos que puderem ser redosados e refiltrados;
- V - industrializar produtos sem assistência de responsável técnico legalmente habilitado;
- VI - utilizar, na preparação de hormônios, órgãos de animais que não estiverem sãos, ou que apresentem sinais de decomposição no momento de serem manipulados, ou que provenham de animais doentes, estafados ou emagrecidos;
- VII - revender produto biológico não guardado em refrigerador, de acordo com as indicações determinadas pelo fabricante e aprovadas pelo Ministério da Saúde;
- VIII - aplicar raticidas cuja ação se produza por gás ou vapor, em galerias, bueiros, porões, sótões ou locais de possível comunicação com residências ou locais freqüentados por seres humanos ou animais úteis.

Da Fiscalização

Art 68. A ação de vigilância sanitária abrangerá todo e qualquer produto de que trata esta Lei, inclusive os dispensados de registro, os correlatos, os estabelecimentos de fabricação, distribuição, armazenamento e venda, e os veículos destinados ao transporte dos produtos.

Parágrafo único. Ficam igualmente sujeitas à ação de vigilância a propaganda dos produtos e das marcas, por qualquer meio de comunicação, a publicidade, a rotulagem e etiquetagem.

Art 69. A ação fiscalizadora é da competência:

I - do órgão federal de saúde:

- a) quando o produto estiver em trânsito de uma para outra unidade federativa, em estrada, via fluvial, lacustre, marítima ou aérea, sob controle de órgãos federais;
- b) quando se tratar de produto importado ou exportado;
- c) quando se tratar de colheitas de amostras para análise de controle prévia e fiscal;

II - do órgão de saúde estadual, dos Territórios os ou do Distrito Federal:

- a) quando se tratar de produto industrializado ou entregue ao consumo na área de jurisdição respectiva;
- b) quanto aos estabelecimentos, instalações e equipamentos industriais ou de comércio;
- c) quanto aos transportes nas estradas e vias fluviais ou lacustres, de sua área jurisdicional;
- d) quando se tratar de colheita de amostras para análise fiscal.

Parágrafo único. A competência de que trata este artigo poderá ser delegada, mediante convênio, reciprocamente, pela União, pelos Estados e pelo Distrito Federal, ressalvadas as hipóteses de poderes indelegáveis, expressamente previstas em lei.

Art 70. A ação de vigilância sanitária se efetuará permanentemente, constituindo atividade rotineira dos órgãos da saúde.

Art 71. As atribuições e prerrogativas dos agentes fiscalizadores serão estabelecidas no regulamento desta Lei.

Art 72. A apuração das infrações, nos termos desta Lei, far-se-á mediante apreensão de amostras e interdição do produto ou do estabelecimento, conforme disposto em regulamento.

§1º A comprovação da infração dará motivo, conforme o caso, à apreensão e inutilização do produto, em todo o território nacional, ao cancelamento do registro e à cassação da licença do estabelecimento, que só se tornarão efetivos após a publicação da decisão condenatória irrecorrível no Diário Oficial da União.

§ 2º Darão igualmente motivo a apreensão, interdição e inutilização as alterações havidas em decorrência de causas, circunstâncias e eventos naturais ou imprevisíveis, que determinem avaria, deterioração ou contaminação dos produtos, tornando-os ineficazes ou nocivos à saúde.

Art 73. Para efeito de fiscalização sanitária, os ensaios destinados à verificação da eficiência da fórmula serão realizados consoante as normas fixadas pelo Ministério da Saúde.

Art 74. Não poderão ter exercício em órgãos de fiscalização sanitária e laboratórios de controle servidores públicos que sejam sócios, acionistas ou interessados, por qualquer forma, de empresas que exerçam atividades sujeitas ao regime desta Lei, ou lhes prestem serviços com ou sem vínculo empregatício.

Do Controle de Qualidade dos Medicamentos

Art 75. O Ministério da Saúde baixará normas e aperfeiçoará mecanismos destinados a garantir ao consumidor a qualidade dos medicamentos, tendo em conta a identidade, atividade, pureza, eficácia e inocuidade dos produtos e abrangendo as especificações de qualidade e a fiscalização da produção.

Parágrafo único. As normas a que se refere este artigo determinarão as especificações de qualidade das matérias-primas e dos produtos semi-elaborados utilizados na fabricação dos medicamentos, bem como as especificações de qualidade destes, e descreverão com precisão os critérios para a respectiva aceitação.

Art 76. Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semi-elaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde.

Art 77. A inspeção da produção de medicamentos terá em vista, prioritariamente, os seguintes aspectos:

I - a fabricação, tendo em conta os fatores intrínsecos e extrínsecos desfavoráveis, inclusive a possibilidade de contaminação das matérias-primas, dos produtos semi-elaborados e do produto acabado;

II - o produto acabado, a fim de verificar o atendimento dos requisitos pertinentes aos responsáveis técnicos pela fabricação e inspeção dos produtos, aos locais e equipamentos, ao saneamento do meio, às matérias-primas e aos sistemas de inspeção e auto-inspeção e registro de medicamentos.

Art 78. Sem prejuízo do controle e da fiscalização a cargo dos Poderes Públicos, todo estabelecimento destinado à produção de medicamentos deverá possuir departamento técnico de inspeção de qualidade, que funcione de forma autônoma em sua esfera de competência, com a finalidade de verificar a qualidade das matérias-primas ou substâncias, vigiar os aspectos qualitativos das operações de fabricação e a estabilidade dos medicamentos produzidos e realizar os demais testes necessários.

Parágrafo único. É facultado aos laboratórios industriais farmacêuticos realizar os controles previstos neste artigo, em institutos ou laboratórios oficiais, mediante convênio ou contrato.

Art 79. Todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos serão transmitidos à autoridade sanitária competente.

Parágrafo único. As mudanças operadas na qualidade dos medicamentos e qualquer alteração de suas características físicas serão investigadas com todos os detalhes e, uma vez comprovadas, serão objeto das medidas corretivas cabíveis.

Dos Órgãos de Vigilância Sanitária

Art 80. As atividades de vigilância sanitária de que trata esta Lei serão exercidas:

I - no plano federal, pelo Ministério da Saúde, na forma da legislação e dos regulamentos;

II - nos Estados, Territórios e no Distrito Federal, através de seus órgãos próprios, observadas as normas federais pertinentes e a legislação local supletiva.as Disposições Finais e Transitórias

Art 81. As empresas que já explorem as atividades de que trata esta Lei terão o prazo de 12 (doze) meses para as alterações e adaptações necessárias ao cumprimento do que nela se dispõe.

Art 83. As drogas, os produtos químicos e os oficinais serão vendidos em suas embalagens originais e somente poderão ser fracionados, para revenda, nos estabelecimentos comerciais, sob a responsabilidade direta do respectivo responsável técnico.

Art 84. O disposto nesta Lei não exclui a aplicação das demais normas a que estejam sujeitas as atividades nela enquadradas, em relação a aspectos objeto de legislação específica.

Art 85. Aos produtos mencionados no artigo 1º, regidos por normas especiais, aplicam-se, no que couber, as disposições desta Lei.

Art 86. Excluem-se do regime desta Lei, visto se destinarem e se aplicarem a fins diversos dos nela estabelecidos, os produtos saneantes fitossanitários e zoossanitários, os de exclusivo uso veterinário e os destinados ao combate, na agricultura, a ratos e outros roedores.

Art 87. O Poder Executivo baixará o regulamento e atos necessários ao exato cumprimento desta Lei.

Parágrafo único. Enquanto não forem baixados o regulamento e atos previstos neste artigo, continuarão em vigor os atuais que não conflitarem com as disposições desta Lei.

Art 88. Esta Lei entrará em vigor 95 (noventa e cinco) dias depois de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Brasília, 23 de setembro de 1976; 155º da Independência e 88º da República.

ERNESTO GEISEL
Paulo de Almeida Machado

[Retornar ao Índice](#)

DECRETO Nº 8.077, DE 14 DE AGOSTO DE 2013

DOU DE 15/08/2013

Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

A PRESIDENTA DA REPÚBLICA, no uso da atribuição que lhe confere o art. 84, caput, incisos IV e VI, alínea "a", da Constituição, e tendo em vista o disposto na Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976 e na Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999,

DECRETA:

CAPÍTULO I - DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º Este Decreto regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976.

CAPÍTULO II - DAS CONDIÇÕES PARA O FUNCIONAMENTO DE EMPRESAS

Art. 2º O exercício de atividades relacionadas aos produtos referidos no art. 1º da Lei nº 6.360, de 1976, dependerá de autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e de licenciamento dos estabelecimentos pelo órgão competente de saúde dos Estados, Distrito Federal ou Municípios, observados os requisitos técnicos definidos em regulamento desses órgãos.

Parágrafo único. As atividades exercidas pela empresa e as respectivas categorias de produtos a elas relacionados constarão expressamente da autorização e do licenciamento referidos no caput.

Art. 3º Para o licenciamento de estabelecimentos que exerçam atividades de que trata este Decreto pelas autoridades dos Estados, Distrito Federal ou Municípios, o estabelecimento deverá:

I - possuir autorização emitida pela Anvisa de que trata o caput do art. 2º;
II - comprovar capacidade técnica e operacional, e a disponibilidade de instalações, equipamentos e aparelhagem imprescindíveis e em condições adequadas à finalidade a que se propõe;
III - dispor de meios para a garantia da qualidade dos produtos e das atividades exercidas pelo estabelecimento, nos termos da regulamentação específica;
IV - dispor de recursos humanos capacitados ao exercício das atividades; e
V - dispor de meios capazes de prevenir, eliminar ou reduzir riscos ambientais decorrentes das atividades exercidas pelo estabelecimento que tenham efeitos nocivos à saúde.

Art. 4º Os estabelecimentos terão licenças sanitárias independentes, mesmo que localizados no mesmo Município ou no Distrito Federal e pertençam a uma só empresa.

Art. 5º Os estabelecimentos que exerçam atividades previstas neste Decreto ficam obrigados a manter responsável técnico legalmente habilitado.

Art. 6º Os órgãos e entidades públicas que exerçam atividades abrangidas pela Lei no 6.360, de 1976, não dependem de licença para funcionamento, ficando, porém, sujeitos às exigências quanto a instalações, equipamentos e aparelhagem adequados e à assistência e responsabilidade técnicas.

CAPÍTULO III - DO REGISTRO DE PRODUTOS SUBMETIDOS AO REGIME DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Art. 7º Os produtos de que trata o art. 1º somente poderão ser objeto das atividades a eles relacionadas se registrados junto a Anvisa, observados seus regulamentos específicos.

§ 1º O registro será concedido no prazo de noventa dias, contado da data de entrega do requerimento, salvo nos casos de inobservância da Lei no 6.360, de 1976, deste Decreto ou de outras normas pertinentes.

§ 2º Além do disposto no art. 41-A da Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999, terão prioridade, nos termos de regulamentação específica da Anvisa, as análises dos requerimentos de registro referentes a:

I - produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde - SUS, conforme definido em ato do Ministro de Estado da Saúde;

II - produtos objeto de transferência de tecnologia para órgãos e entidades da administração pública; e

III - produtos com inovações radicais ou incrementais fabricados no País ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no País.

§ 3º Caso não haja riscos à saúde da população ou à fiscalização das atividades de produção e circulação, o registro dos produtos de que trata este artigo poderá ser objeto de regulamentação da Anvisa para:

I - simplificar e agilizar os procedimentos; e

II - estabelecer prioridades e metas de desempenho previstas em cláusula do contrato de gestão a que se refere o art. 19 da Lei no 9.782, de 1999.

§ 4º A Anvisa poderá dispensar de registro os inseticidas, imunobiológicos, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

§ 5º Nos casos de grave risco à saúde e desde que comprovada a indisponibilidade no mercado nacional de substitutos terapêuticos registrados, a ANVISA poderá estabelecer procedimentos simplificados para viabilizar o fornecimento de medicamentos pelo SUS.

Art. 8º O registro dos produtos tratados no art. 7º, suas alterações e revalidações ficam sujeitos ao atendimento da Lei no 6.360, de 1976, deste Decreto e dos demais requisitos técnicos definidos em regulamentação específica da Anvisa.

§ 1º O registro a que se refere o art. 7º terá validade de cinco anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o registro inicial.

§ 2º A revalidação do registro deverá ser requerida com antecedência máxima de doze meses e mínima de seis meses da data do vencimento do registro.

§ 3º Atendido o disposto no § 2º, o registro será considerado automaticamente revalidado, independentemente de decisão da Anvisa, se esta não houver sido proferida até a data do vencimento do registro.

§ 4º A revalidação automática ocorrerá nos termos e condições em que tenha sido concedido o registro ou sua última revalidação.

§ 5º A revalidação automática não prejudicará a continuação da análise do requerimento de revalidação, que poderá ser ratificado ou indeferido pela Anvisa, conforme regulamentação vigente.

§ 6º O indeferimento do requerimento de revalidação de registro que tenha sido automaticamente revalidado ensejará o cancelamento do registro.

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.

Art. 10. A importação de produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária está sujeita à prévia manifestação da Anvisa, que definirá em regulamentação específica os requisitos técnicos a serem observados.

§ 1º Os procedimentos de liberação de produtos importados destinados à pesquisa tecnológica e científica deverão ser simplificados conforme regulamentação específica da Anvisa.

§ 2º Indepe de autorização a importação, por pessoas físicas, dos produtos abrangidos por este Decreto não submetidos a regime especial de controle e em quantidade para uso individual, que não se destinem à revenda ou ao comércio, desde que atendida a regulamentação específica da Anvisa.

Art. 11. Os produtos abrangidos pelo regime de vigilância sanitária, inclusive os importados, somente serão disponibilizados para uso ou consumo em suas embalagens originais, salvo quando houver previsão diversa em norma específica da Anvisa.

Parágrafo único. É permitida a reembalagem no País de produtos importados a granel, observados os requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.

CAPÍTULO IV - DAS ATIVIDADES DE CONTROLE E MONITORAMENTO DE PRODUTOS NO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Art. 12. As atividades de vigilância sanitária de que trata a Lei no 6.360, de 1976, e este Decreto serão exercidas:

I - pelo Ministério da Saúde, quanto à formulação, ao acompanhamento e à avaliação da política nacional de vigilância sanitária e das diretrizes gerais do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária;

II - pela Anvisa, conforme as atribuições conferidas pela Lei no 9.782, de 1999; e

III - pelos Estados, Distrito Federal e Municípios, por meio de seus órgãos de vigilância sanitária competentes.

Art. 13. Os agentes a serviço da vigilância sanitária, em suas atividades de controle e monitoramento, terão, entre outras, as seguintes atribuições e prerrogativas:

- I - livre acesso aos locais onde se processem, em qualquer fase, as atividades sujeitas ao controle sanitário, previstas no art. 2º deste Decreto, e aos documentos e dados relacionados;
- II - realizar inspeções de rotina e para apuração de infrações sanitárias, lavrando os respectivos termos;
- III - coletar as amostras necessárias às análises de controle ou fiscal, lavrando os respectivos termos;
- IV - verificar o atendimento das condições de saúde e higiene exigidas aos empregados quanto às atividades de que trata o art. 2º;
- V - verificar a procedência e as condições sanitárias dos produtos;
- VI - interditar, parcial ou totalmente, lavrando o termo respectivo, os estabelecimentos em que se realize atividade prevista no art. 2º deste Decreto, bem como lotes dos produtos, em virtude de descumprimento da legislação sanitária aplicável;
- VII - determinar e fiscalizar a imediata inutilização dos produtos cuja adulteração ou deterioração seja flagrante e apreender ou interditar o restante do lote; e
- VIII - instaurar e julgar processo administrativo, conforme previsto na Lei no 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 14. A ação de vigilância sanitária ocorrerá em caráter permanente e constituirá atividade de rotina dos órgãos de saúde.

Parágrafo único. Quando solicitadas pelos órgãos de vigilância sanitária competentes, as empresas deverão prestar as informações ou entregar documentos, nos prazos fixados, para não obstem a ação de vigilância e as medidas que se fizerem necessárias.

Art. 15. A ação de vigilância sanitária implicará a fiscalização de todos produtos de que trata este Decreto, inclusive os isentos de registro, os estabelecimentos de fabricação, distribuição, armazenamento e venda, e os veículos destinados ao transporte dos produtos, para garantir o cumprimento das boas práticas e das exigências da legislação vigente.

§ 1º As empresas titulares de registro, fabricantes ou importadoras, têm a responsabilidade de garantir e zelar pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos até o consumidor final, para evitar riscos e efeitos adversos à saúde.

§ 2º A responsabilidade solidária de zelar pela qualidade, segurança e eficácia dos produtos e pelo consumo racional inclui os demais agentes que atuam desde a produção até o consumo.

§ 3º A propaganda e a publicidade dos produtos e das marcas, por qualquer meio de comunicação, a rotulagem e a etiquetagem ficam sujeitas à ação de vigilância e à regulamentação específica da ANVISA para impedir a veiculação de informações inadequadas ou fraudulentas e práticas antiéticas de comercialização.

Art. 16. As ações de vigilância sanitária incluem a detecção, o monitoramento e a avaliação de problemas relacionados a produtos e outras tecnologias e a fiscalização dos estudos realizados com medicamentos novos, principalmente na fase de estudos clínicos em seres humanos.

Parágrafo único. Os eventos adversos e queixas técnicas relacionados a produtos submetidos à vigilância sanitária deverão ser notificados à Anvisa para monitoramento, análise, investigação,

medidas de comunicação à população e demais ações de prevenção, redução ou eliminação do risco, conforme requisitos técnicos previstos em regulamentação específica da Anvisa.

Art. 17. As empresas devem garantir a qualidade dos produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária por meio do atendimento aos requisitos técnicos da regulamentação específica da Anvisa.

Art. 18. A fiscalização dos órgãos integrantes da administração pública ou das entidades por ela instituídas, que exerçam atividade prevista no caput do art. 2º deste Decreto, observará regras fixadas para o controle dos demais estabelecimentos sujeitos à vigilância sanitária, inclusive quanto a instalações, equipamentos, assistência e responsabilidade técnica.

CAPÍTULO V - DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 19. É permitida a distribuição de amostras gratuitas de medicamentos exclusivamente a médicos e cirurgiões-dentistas, exceto aquelas de produtos que contenham substâncias entorpecentes ou que produzam dependência física ou psíquica.

Parágrafo único. A quantidade de unidades farmacotécnicas das amostras deverá corresponder à quantidade regulamentada pela Anvisa, e as embalagens deverão conter a informação "USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA", de acordo com requisitos de rotulagem definidos em regulamentação específica.

Art. 20. A Anvisa elaborará e publicará a relação das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, previsto no art. 66 da Lei no 11.343, de 23 de agosto de 2006.

Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.

Art. 22. As plantas medicinais sob a forma de droga vegetal serão dispensadas de registro, conforme critérios estabelecidos em regulamentação específica pela Anvisa.

Parágrafo único. O reconhecimento da efetividade das drogas vegetais poderá ser realizado com base no uso tradicional, a partir de experiências existentes no País e no exterior.

Art. 23. A intenção da empresa de descontinuar temporária ou definitivamente a fabricação ou importação de medicamento registrado para fornecimento ao mercado interno deverá ser comunicada à Anvisa com antecedência mínima de seis meses.

Parágrafo único. O prazo de antecedência mínima previsto no caput poderá ser estendido para até doze meses, conforme regulamentação da ANVISA, que definirá os critérios técnicos relativos aos casos de descontinuidade da fabricação ou importação de que trata este artigo, para evitar o desabastecimento do mercado.

Art. 24. Sem prejuízo de outras cominações legais, inclusive penais, as pessoas físicas e jurídicas e os responsáveis técnicos e legais responderão civil e administrativamente por infração sanitária resultante da inobservância da Lei nº 6.360, de 1976, deste Decreto e das demais normas sanitárias, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977.

Art. 25. Ficam revogados:

I - o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977; e
II - o Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001.

Art. 26. Este Decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, 14 de agosto de 2013; 192º da Independência e 125º da República.

DILMA ROUSSEFF
Alexandre Rocha Santos Padilha

[Retornar ao Índice](#)

LEI Nº 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973

DOU 19/12/1973

Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.

O Presidente da República, faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Disposições Preliminares

Art. 1º - O controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, em todo o território nacional, rege-se por esta Lei.

Art. 2º - As disposições desta Lei abrangem as unidades congêneres que integram o serviço público civil e militar da administração direta e indireta, da União, dos Estados, do Distrito Federal, dos Territórios e dos Municípios e demais entidades paraestatais, no que concerne aos conceitos, definições e responsabilidade técnica.

Art. 3º - Aplica-se o disposto nesta Lei às unidades de dispensação das instituições de caráter filantrópico ou beneficente, sem fins lucrativos.

Art. 4º - Para efeitos desta Lei, são adotados os seguintes conceitos:

I - Droga - substância ou matéria-prima que tenha a finalidade medicamentosa ou sanitária;

II - Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

III - Insumo Farmacêutico - droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes;

IV - Correlato - a substância, produto, aparelho ou acessório não enquadrado nos conceitos anteriores, cujo uso ou aplicação esteja ligado à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes, e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários;

V - Órgão sanitário competente - órgão de fiscalização do Ministério da Saúde, dos Estados, do Distrito Federal, dos Territórios e dos Municípios;

VI - Laboratório oficial - o laboratório do Ministério da Saúde ou congêneres da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, com competência delegada através de convênio ou credenciamento, destinado à análise de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos;

VII - Análise fiscal - a efetuada em drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, destinada a comprovar a sua conformidade com a fórmula que deu origem ao registro;

VIII - Empresa - pessoa física ou jurídica, de direito público ou privado, que exerça como atividade principal ou subsidiária o comércio, venda, fornecimento e distribuição de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, equiparando-se à mesma, para os efeitos desta Lei, as unidades dos órgãos da administração direta ou indireta, federal, estadual, do Distrito Federal, dos Territórios, dos Municípios e entidades paraestatais, incumbidas de serviços correspondentes;

IX - Estabelecimento - unidade da empresa destinada ao comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos;

X - Farmácia - estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica;

XI - Drogaria - estabelecimento de dispensação e comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos em suas embalagens originais;

XII - Ervanaria - estabelecimento que realize dispensação de plantas medicinais;

XIII - Posto de medicamentos e unidades volante - estabelecimento destinado exclusivamente à venda de medicamentos industrializados em suas embalagens originais e constantes de relação elaborada pelo órgão sanitário federal, publicada na imprensa oficial, para atendimento a localidades desprovidas de farmácia ou drogaria;

XIV - Dispensário de medicamentos - setor de fornecimento de medicamentos industrializados, privativo de pequena unidade hospitalar ou equivalente;

XV - Dispensação - ato de fornecimento ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a título remunerado ou não;

XVI - Distribuidor, representante, importador e exportador - empresa que exerça direta ou indiretamente o comércio atacadista de drogas, medicamentos em suas embalagens originais, insumos farmacêuticos e de correlatos;

XVII - Produto dietético - produto tecnicamente elaborado para atender às necessidades dietéticas de pessoas em condições fisiológicas especiais.

XVIII - Supermercado - estabelecimento que comercializa, mediante auto-serviço, grande variedade de mercadoria, em especial produtos alimentícios em geral e produtos de higiene e limpeza;

XIX - Armazém e empório - estabelecimento que comercializa, no atacado ou no varejo, grande variedade de mercadorias e, de modo especial, gêneros alimentícios e produtos de higiene e limpeza;

XX - Loja de conveniência e "drugstore" - estabelecimento que, mediante auto-serviço ou não, comercializa diversas mercadorias, com ênfase para aquelas de primeira necessidade, dentre as quais alimentos em geral, produtos de higiene e limpeza e apetrechos domésticos, podendo funcionar em qualquer período do dia e da noite, inclusive nos domingos e feriados;

Do Comércio Farmacêutico

Art. 5º - O comércio de drogas, medicamentos e de insumos farmacêuticos é privativo das empresas e dos estabelecimentos definidos nesta Lei.

§ 1º - O comércio de determinados correlatos, tais como, aparelhos e acessórios, produtos utilizados para fins diagnósticos e analíticos, odontológicos, veterinários, de higiene pessoal ou de ambiente,

cosméticos e perfumes, exercido por estabelecimentos especializados, poderá ser extensivo às farmácias e drogarias, observado o disposto em lei federal e na supletiva dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios.

§ 2º - A venda de produtos dietéticos será realizada nos estabelecimentos de dispensação e, desde que não contenham substâncias medicamentosas, pelos do comércio fixo.

Art. 6º - A dispensação de medicamentos é privativa de:

- a) farmácia;
- b) drogaria;
- c) posto de medicamento e unidade volante;
- d) dispensário de medicamentos.

Parágrafo único. Para atendimento exclusivo a seus usuários, os estabelecimentos hoteleiros e similares poderão dispor de medicamentos anódinos, que não dependam de receita médica, observada a relação elaborada pelo órgão sanitário federal.

Art. 7º - A dispensação de plantas medicinais é privativa das farmácias e ervanarias, observados o acondicionamento adequado e a classificação botânica.

Art. 8º - Apenas poderão ser entregues à dispensação drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos que obedeçam aos padrões de qualidade oficialmente reconhecidos.

Da Farmácia Homeopática

Art. 9º - O comércio de medicamentos homeopáticos obedecerá às disposições desta Lei, atendidas as suas peculiaridades.

Art.10 - A farmácia homeopática só poderá manipular fórmulas oficiais e magistrais, obedecida a farmacotécnica homeopática.

Parágrafo único. A manipulação de medicamentos homeopáticos não constantes das farmacopéias ou dos formulários homeopáticos depende de aprovação do órgão sanitário federal.

Art.11 - O Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia baixará instruções sobre o receituário, utensílios, equipamentos e relação de estoque mínimo de produtos homeopáticos.

Art.12 - É permitido às farmácias homeopáticas manter seções de vendas de correlatos e de medicamentos não homeopáticos quando apresentados em suas embalagens originais.

Art.13 - Dependerá da receita médica a dispensação de medicamentos homeopáticos, cuja concentração de substância ativa corresponda às doses máximas farmacologicamente estabelecidas.

Art.14 - Nas localidades desprovidas de farmácia homeopática, poderá ser autorizado o funcionamento de posto de medicamentos homeopáticos ou a dispensação dos produtos em farmácia alopática.

Da Assistência e Responsabilidade Técnicas

Art.15 - A farmácia e a drogaria terão, obrigatoriamente, a assistência de técnico responsável, inscrito no Conselho Regional de Farmácia, na forma da lei.

§ 1 - A presença do técnico responsável será obrigatória durante todo o horário de funcionamento do estabelecimento.

§ 2 - Os estabelecimentos de que trata este artigo poderão manter técnico responsável substituto, para os casos de impedimento ou ausência do titular.

§ 3 - Em razão do interesse público, caracterizada a necessidade da existência de farmácia ou drogaria, e na falta do farmacêutico, o órgão sanitário de fiscalização local licenciará os estabelecimentos sob a responsabilidade técnica de prático de farmácia, oficial de farmácia ou outro, igualmente inscrito no Conselho Regional de Farmácia, na forma da lei.

Art.16 - A responsabilidade técnica do estabelecimento será comprovada por declaração de firma individual, pelos estatutos ou contrato social, ou pelo contrato de trabalho do profissional responsável.

§ 1 - Cessada a assistência técnica pelo término ou alteração da declaração de firma individual, contrato social ou estatutos da pessoa jurídica ou pela rescisão do contrato de trabalho, o profissional responderá pelos atos praticados durante o período em que deu assistência ao estabelecimento.

§ 2 - A responsabilidade referida no § anterior subsistirá pelo prazo de um ano a contar da data em que o sócio ou empregado cesse o vínculo com a empresa.

Art.17 - Somente será permitido o funcionamento de farmácia e drogaria sem a assistência do técnico responsável, ou do seu substituto, pelo prazo de até trinta dias, período em que não serão aviadas fórmulas magistrais ou oficiais nem vendidos medicamentos sujeitos a regime especial de controle.

Art.18 - É facultado à farmácia ou drogaria manter serviço de atendimento ao público para aplicação de injeções a cargo de técnico habilitado, observada a prescrição médica.

§ 1 - Para efeito deste artigo o estabelecimento deverá ter local privativo, equipamento e acessório apropriados, e cumprir os preceitos sanitários pertinentes.

§ 2 - A farmácia poderá manter laboratório de análises clínicas, desde que em dependência distinta e separada, e sob a responsabilidade técnica do farmacêutico bioquímico.

Art. 19. Não dependerão de assistência técnica e responsabilidade profissional o posto de

medicamentos, a unidade volante e o supermercado, o armazém e o empório, a loja de conveniência e a "drugstore."

Art.20 - A cada farmacêutico será permitido exercer a direção técnica de, no máximo, duas farmácias, sendo uma comercial e uma hospitalar.

Do Licenciamento

Art.21 - O comércio, a dispensação, a representação ou distribuição e a importação ou exportação de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos será exercido somente por empresas e estabelecimentos licenciados pelo órgão sanitário competente dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, em conformidade com a legislação supletiva a ser baixada pelos mesmos, respeitadas as disposições desta Lei.

Art.22 - O pedido da licença será instruído com:

- a) prova de constituição da empresa;
- b) prova de relação contratual entre a empresa e seu responsável técnico, quando for o caso;
- c) prova de habilitação legal do responsável técnico, expedida pelo Conselho Regional de Farmácia.

Art.23 - São condições para a licença:

- a) localização conveniente, sob o aspecto sanitário;
- b) instalações independentes e equipamentos que satisfaçam aos requisitos técnicos adequados à manipulação e comercialização pretendidas;
- c) assistência de técnico responsável, de que trata o Art.15 e seus parágrafos, ressalvadas as exceções previstas nesta Lei.

Parágrafo único. A legislação supletiva dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios poderá reduzir as exigências sobre a instalação e equipamentos, para o licenciamento de estabelecimentos destinados à assistência farmacêutica no perímetro suburbano e zona rural.

Art.24 - A licença, para funcionamento do estabelecimento, será expedida após verificação da observância das condições fixadas nesta Lei e na legislação supletiva.

Art.25 - A licença é válida pelo prazo de um ano e será revalidada por períodos iguais e sucessivos.

Parágrafo único: A revalidação de licença deverá ser requerida nos primeiros 120 (cento e vinte) dias de cada exercício.

Art.26 - A revalidação somente será concedida após a verificação do cumprimento das condições sanitárias exigidas para o licenciamento do estabelecimento, através de inspeção.

Art.27 - A transferência da propriedade e a alteração da razão social ou do nome do estabelecimento

não interromperá o prazo de validade da licença, sendo porém obrigatória a comunicação das alterações referidas e a apresentação dos atos que as comprovem, para averbação.

Art.28 - A mudança do estabelecimento para local diverso do previsto no licenciamento dependerá de licença prévia do órgão sanitário competente e do atendimento das normas exigidas para o licenciamento.

Art.29 - O posto de medicamentos de que trata o item XIII, do Art.4, terá as condições de licenciamento estabelecidas na legislação supletiva dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios.

Art.30 - A fim de atender às necessidades e peculiaridades de regiões desprovidas de farmácia, drogaria e posto de medicamentos consoante legislação supletiva dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios, o órgão sanitário competente poderá licenciar unidade volante para a dispensação de medicamentos, constantes de relação elaborada pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia.

§ 1 - A dispensação será realizada em meios de transportes terrestres, marítimos, fluviais, lacustres ou aéreos, que possuam condições adequadas à guarda dos medicamentos.

§ 2 - A licença prevista neste artigo será concedida a título provisório e cancelada tão logo se estabeleça uma farmácia na região.

Art.31 - Para o efeito de controle estatístico o órgão sanitário competente dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios enviará ao Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia do Ministério da Saúde, anualmente, até 30 de junho, a relação numérica dos licenciamentos, das revalidações e baixas concedidas às empresas e estabelecimentos de que trata o Art.21.

Art.32 - As licenças poderão ser suspensas, cassadas, ou canceladas no interesse da saúde pública, mediante despacho fundamentado da autoridade competente, assegurado o direito de defesa em processo administrativo, instaurado pelo órgão sanitário.

Art.33 - O estabelecimento de dispensação que deixar de funcionar por mais de cento e vinte dias terá sua licença cancelada.

Art.34 - Os estabelecimentos referidos nos itens X e XI, do Art.4 desta Lei, poderão manter sucursais e filiais que, para efeito de licenciamento, instalação e responsabilidade serão considerados como autônomos.

Do Receituário

Art.35 - Somente será aviada a receita:

a) que estiver escrita a tinta, em vernáculo, por extenso e de modo legível, observados a nomenclatura e o sistema de pesos e medidas oficiais;

b) que contiver o nome e o endereço residencial do paciente e, expressamente, o modo de usar a medicação;

c) que contiver a data e a assinatura do profissional, endereço do consultório ou da residência, e o número de inscrição no respectivo Conselho profissional.

Parágrafo único. O receituário de medicamentos entorpecentes ou a estes equiparados e os demais sob regime de controle, de acordo com a sua classificação, obedecerá às disposições da legislação federal específica.

Art.36 - A receita de medicamentos magistrais e oficinais, preparados na farmácia, deverá ser registrada em livro de receituário.

§ 1º É vedada a captação de receitas contendo prescrições magistrais e oficinais em drogarias, ervanárias e postos de medicamentos, ainda que em filiais da mesma empresa, bem como a intermediação entre empresas.

§ 2º É vedada às farmácias que possuem filiais a centralização total da manipulação em apenas 1 (um) dos estabelecimentos.

Art.37 - A farmácia, a drogaria e o dispensário de medicamentos terão livro, segundo modelo oficial, destinado ao registro do receituário de medicamentos sob regime de controle sanitário especial.

Parágrafo único. O controle do estoque dos produtos de que trata o presente artigo será feito mediante registro especial, respeitada a legislação específica para os entorpecentes e os a estes equiparados, e as normas baixadas pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia.

Art.38 - A farmácia e a drogaria disporão de rótulos impressos para uso nas embalagens dos produtos aviados, deles constando o nome e endereço do estabelecimento, o número da licença sanitária, o nome do respo

Parágrafo único. Além dos rótulos a que se refere o presente artigo, a farmácia terá impressos com os dizeres: Uso Externo, Uso Interno, Agite quando Usar, Uso Veterinário e Veneno.

Art.39 - Os dizeres da receita serão transcritos integralmente no rótulo apostado ao continente ou invólucro do medicamento aviado, com a data de sua manipulação, número de ordem do registro de receituário, nome do paciente e do profissional que a prescreveu.

Parágrafo único. O responsável técnico pelo estabelecimento rubricará os rótulos das fórmulas aviadas e bem assim a receita correspondente para devolução ao cliente ou arquivo, quando for o caso.

Art.40 - A receita em código, para aviamento na farmácia privativa da instituição, somente poderá ser prescrita por profissional vinculado à unidade hospitalar.

Art.41 - Quando a dosagem do medicamento prescrito ultrapassar os limites farmacológicos ou a prescrição apresentar incompatibilidades, o responsável técnico pelo estabelecimento solicitará confirmação expressa ao profissional que a prescreveu.

Art.42 - Na ausência do responsável técnico pela farmácia ou de seu substituto, será vedado o aviamento de fórmula que dependa de manipulação na qual figure substância sob regime de controle sanitário especial.

Art.43 - O registro do receituário e dos medicamentos sob regime de controle sanitário especial não poderá conter rasuras, emendas ou irregularidades que possam prejudicar a verificação da sua autenticidade.

Da Fiscalização

Art.44 - Compete aos órgãos de fiscalização sanitária dos Estados, do Distrito Federal e dos Territórios a fiscalização dos estabelecimentos de que trata esta Lei, para a verificação das condições de licenciamento e funcionamento.

§ 1 - A fiscalização nos estabelecimentos de que trata o Art.2 obedecerá aos mesmos preceitos fixados para o controle sanitário dos demais.

§ 2 - Na hipótese de ser apurada infração ao disposto nesta Lei e demais normas pertinentes, os responsáveis ficarão sujeitos às sanções previstas na legislação penal e administrativa, sem prejuízo da ação disciplinar decorrente do regime jurídico a que estejam submetidos.

Art.45 - A fiscalização sanitária das drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos será exercida nos estabelecimentos que os comerciem, pelos Estados, Distrito Federal e Territórios, através de seus órgãos competentes.

Art.46 - No caso de dúvida quanto aos rótulos, bulas e ao acondicionamento de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a fiscalização apreenderá duas unidades de produto, das quais uma será remetida para exame no órgão sanitário competente, ficando a outra em poder do detentor do produto, lavrando-se o termo de apreensão, em duas vias, que será assinado pelo agente fiscalizador e pelo responsável técnico pelo estabelecimento, ou seu substituto eventual e, na ausência deste, por duas testemunhas.

Parágrafo único. Constatada a irregularidade pelo órgão sanitário competente, será lavrado auto de infração, aplicando-se as disposições constantes do decreto-lei número 785, de 25 de agosto de 1969.

Art.47 - Para efeito de análise fiscal, proceder-se-á, periodicamente, à colheita de amostras dos produtos e materiais, nos estabelecimentos compreendidos nesta Lei, devendo a autoridade fiscalizadora, como medida preventiva, em caso de suspeita de alteração ou fraude, interditar o estoque existente no local, até o prazo máximo de sessenta dias, findo os quais o estoque ficará automaticamente liberado, salvo se houver notificação em contrário.

§ 1 - No caso de interdição do estoque, a autoridade fiscalizadora lavrará o auto de interdição correspondente, que assinará, com o representante legal da empresa e o possuidor ou detentor do produto, ou seu substituto legal e, na ausência ou recusa destes, por duas testemunhas, especificadas no auto a natureza e demais características do produto interdito e o motivo da interdição.

§ 2 - A mercadoria interdita não poderá ser dada a consumo, desviada, alterada ou substituída no todo ou em parte, sob pena de ser apreendida, independentemente da ação penal cabível.

§ 3 - Para análise fiscal serão colhidas amostras que serão colocadas em quatro invólucros, lavrando a autoridade fiscalizadora o auto de apreensão, em quatro vias, que será assinado pelo autuante, pelo representante legal da empresa, pelo possuidor ou detentor do produto, ou seu substituto legal, e, na ausência ou recusa destes, por duas testemunhas, especificadas no auto a natureza e outras características do material apreendido.

§ 4 - O número de amostras será limitado à quantidade necessária e suficiente às análises e exames.

§ 5 - Dos quatro invólucros, tornados individualmente invioláveis e convenientemente autenticados, no ato de apreensão, um ficará em poder do detentor do produto, com a primeira via do respectivo auto para efeito de recursos; outro será remetido ao fabricante com a segunda via do auto para defesa, em caso de contraprova; o terceiro será enviado, no prazo máximo de cinco dias, ao laboratório oficial, com a terceira via do auto de apreensão para a análise fiscal e o quarto ficará em poder da autoridade fiscalizadora, que será responsável pela integridade e conservação da amostra.

§ 6 - O laboratório oficial terá o prazo de trinta dias, contados da data do recebimento da amostra, para efetuar a análise e os exames.

§ 7 - Quando se tratar de amostras de produtos perecíveis em prazo inferior ao estabelecido no § anterior, a análise deverá ser feita de imediato.

§ 8 - O prazo previsto no § 6 poderá ser prorrogado, excepcionalmente, até quinze dias, por razões técnicas devidamente justificadas.

Art. 48 - Concluída a análise fiscal, o laboratório oficial remeterá imediatamente o laudo respectivo à autoridade fiscalizadora competente, que procederá de acordo com a conclusão do mesmo.

§ 1 - Se o resultado da análise fiscal não comprovar alteração do produto, este será desde logo liberado.

§ 2 - Comprovada a alteração, falsificação, adulteração ou fraude, será lavrado, de imediato, auto de infração e notificada a empresa para início do processo.

§ 3 - O indiciado terá o prazo de dez dias, contados da notificação, para apresentar defesa escrita ou contestar o resultado da análise, requerendo, na segunda hipótese, perícia de contraprova.

§ 4 - A notificação do indiciado será feita por intermédio de funcionário lotado no órgão sanitário competente ou mediante registro postal e, no caso de não ser localizado ou encontrado, por meio de edital publicado no órgão oficial de divulgação.

§ 5 - Decorrido o prazo de que trata o § 3 deste artigo, sem que o notificado apresente defesa ou contestação ao resultado da análise, o laudo será considerado definitivo e proferida a decisão pela autoridade sanitária competente, consoante o disposto no Decreto-lei número 785, de 25 de agosto de 1969.

Art.49 - A perícia de contraprova será realizada no laboratório oficial que expedir o laudo condenatório, com a presença do perito que efetuou a análise fiscal, do perito indicado pela empresa e do perito indicado pelo órgão fiscalizador, utilizando-se as amostras constantes do invólucro em poder do detentor.

§ 1 - A perícia de contraprova será iniciada até quinze dias após o recebimento da defesa apresentada pelo indiciado, e concluída nos quinze dias subsequentes, salvo se condições técnicas exigirem prazo maior.

§ 2 - Na data fixada para a perícia de contraprova, o perito do indiciado apresentará o invólucro de amostras em seu poder.

§ 3 - A perícia de contraprova não será realizada se houver indício de alteração ou violação dos invólucros, lavrando-se ata circunstanciada sobre o fato, assinada pelos peritos.

§ 4 - Na hipótese do § anterior, prevalecerá, para todos os efeitos, o laudo de análise fiscal condenatória.

§ 5 - Aos peritos serão fornecidos todos os informes necessários à realização da perícia de contraprova.

§ 6 - Aplicar-se-á à perícia de contraprova o mesmo método de análise empregado na análise fiscal condenatória, podendo, porém, ser adotado outro método de reconhecida eficácia, se houver concordância dos peritos.

§ 7 - Os peritos lavrarão termo e laudo do ocorrido na perícia de contraprova, que ficarão arquivados no laboratório oficial, remetendo sua conclusão ao órgão sanitário de fiscalização.

Art.50 - Confirmado pela perícia de contraprova o resultado da análise fiscal condenatória, deverá a autoridade sanitária competente, ao proferir a sua decisão, determinar a inutilização do material ou produto, substância ou insumo, objeto de fraude, falsificação ou adulteração, observado o disposto no Decreto-lei número 785, de 25 de agosto de 1969.

Art.51 - Em caso de divergência entre os peritos quanto ao resultado da análise fiscal condenatória ou discordância entre os resultados dessa última com a da perícia de contraprova, caberá recurso da parte interessada ou do perito responsável pela análise condenatória à autoridade competente, devendo esta determinar a realização de novo exame pericial sobre a amostra em poder do laboratório oficial de controle.

§ 1 - O recurso de que trata este artigo deverá ser interposto no prazo de dez dias, contados da data da conclusão da perícia de contraprova.

§ 2 - A autoridade que receber o recurso deverá decidir sobre o mesmo no prazo de dez dias, contados da data do seu recebimento.

§ 3 - Esgotado o prazo referido no § 2, sem decisão do recurso, prevalecerá o resultado da perícia de contraprova.

Art.52 - Configurada infração por inobservância de preceitos ético- profissionais, o órgão fiscalizador comunicará o fato ao Conselho Regional de Farmácia da jurisdição.

Art.53 - Não poderá ter exercício nos órgãos de fiscalização sanitária o servidor público que for sócio ou acionista de qualquer categoria, ou que prestar serviços a empresa ou estabelecimento que explore o comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos.

Disposições Finais e Transitórias

Art.54 - O Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia baixará normas sobre:

- a) a padronização do registro do estoque e da venda ou dispensação dos medicamentos sob controle sanitário especial, atendida a legislação pertinente;
- b) os estoques mínimos de determinados medicamentos nos estabelecimentos de dispensação, observado o quadro nosológico local;
- c) os medicamentos e materiais destinados a atendimento de emergência, incluídos os soros profiláticos.

Art.55 - É vedado utilizar qualquer dependência da farmácia ou da drogaria como consultório, ou outro fim diverso do licenciamento.

Art.56 - As farmácias e drogarias são obrigadas a plantão, pelo sistema de rodízio, para atendimento ininterrupto à comunidade, consoante normas a serem baixadas pelos Estados do Distrito Federal dos Territórios e Municípios.

Art.57 - Os práticos e oficiais de farmácia, habilitados na forma da lei, que estiverem em plena atividade e provarem manter a propriedade ou co-propriedade de farmácia em 11 de novembro de 1960, serão provisionados pelo Conselho Federal e Conselhos Regionais de Farmácia para assumir a responsabilidade técnica do estabelecimento.

§ 1 - O prático e o oficial de farmácia nas condições deste artigo não poderão exercer outras atividades privativas da profissão de farmacêutico.

§ 2 - O provisionamento de que trata este artigo será efetivado no prazo máximo de noventa dias, a contar da data de entrada do respectivo requerimento, devidamente instruído.

Art.58 - Ficam revogados os Decretos do Governo Provisório números 19.606, de 19 de janeiro de 1931; 20.627, de 9 de novembro de 1931, que retificou o primeiro; 20.377, de 8 de setembro de 1931, ressalvados seus artigos 2 e 3, e a Lei número 1.472, de 22 de novembro de 1951.

Art.59 - Esta Lei entrará em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

Brasília, 17 de dezembro de 1973, 152º da Independência e 85º da República.

Emílio G. Médici Mário Lemos

Regulamentada pelo DECRETO 74.170, DE 10 DE JUNHO DE 1974

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO - RDC Nº 17, DE 16 DE ABRIL DE 2010

DOU DE 19/04/2010

Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do regulamento aprovado pelo Decreto Nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria Nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 12 de abril de 2010, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

TÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

CAPÍTULO I - OBJETIVO

Art. 1º Esta resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) de uso humano durante as inspeções sanitárias.

§ 1º Fica internalizada a Resolução GMC nº 15/09 - "Boas Práticas de Fabricação de Produtos Farmacêuticos e Mecanismo de Implementação no âmbito do MERCOSUL", que estabeleceu a adoção do Relatório nº 37 da OMS (WHO Technical Report Series 908), publicado em 2003.

§ 2º Podem ser adotadas ações alternativas às descritas nesta resolução de forma a acompanhar o avanço tecnológico ou atender a necessidades específicas de determinado medicamento, desde que essas sejam validadas pelo fabricante e que a qualidade do medicamento seja assegurada.

CAPÍTULO II - ABRANGÊNCIA

Art. 2º Os estabelecimentos fabricantes de medicamentos devem cumprir as diretrizes desta resolução em todas as operações envolvidas na fabricação de medicamentos, incluindo os medicamentos em desenvolvimento destinados a ensaios clínicos.

Parágrafo único. As atividades relacionadas às substâncias sujeitas ao controle especial, ou medicamentos que as contenham, deverão obedecer ao disposto em legislação específica, além dos requisitos contidos nesta resolução.

Art. 3º Os medicamentos registrados somente devem ser fabricados por empresas devidamente licenciadas e autorizadas para esta atividade, que devem ser regularmente inspecionadas pelas autoridades nacionais competentes.

Art. 4º Esta resolução não abrange todos os aspectos de segurança ocupacional ou proteção ambiental, os quais são regulamentados por legislação específica.

Parágrafo único. O fabricante deve garantir a segurança dos trabalhadores e tomar as medidas necessárias para a proteção do meio ambiente.

CAPÍTULO III - DEFINIÇÕES

Art. 5º Para efeito desta resolução, são adotadas as seguintes definições:

I - ação corretiva: ação adotada para eliminar a causa de uma não conformidade detectada ou outra situação indesejável;

II - ação preventiva: ação adotada para eliminar a causa de uma potencial não conformidade ou outra potencial situação indesejável;

III - ajuste: operação destinada a fazer com que um instrumento de medição tenha desempenho compatível com o seu uso;

IV - amostras de referência: amostras de matérias-primas e de produtos terminados mantidas pelo fabricante, devidamente identificadas, por um período definido. A quantidade de amostra deve ter pelo menos o dobro da quantidade necessária para efetuar todas as análises previstas;

V - amostra representativa: quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise para liberação do lote de material ou produto;

VI - antecâmara: espaço fechado com duas ou mais portas, interposto entre duas ou mais áreas de classes de limpeza distintas, com o objetivo de controlar o fluxo de ar entre ambas, quando precisarem ser adentradas. A antecâmara é projetada de forma a ser utilizada para pessoas, materiais ou equipamentos;

VII - área: espaço físico delimitado, onde são realizadas operações sobre condições ambientais específicas;

VIII - área limpa: área com controle ambiental definido em termos de contaminação por partículas viáveis e não viáveis, projetada, construída e utilizada de forma a reduzir a introdução, geração e retenção de contaminantes em seu interior;

IX - área segregada: instalações que oferecem separação completa e total de todos os aspectos de uma operação, incluindo movimentação de pessoal e equipamentos, com procedimentos, controles e monitoramento bem estabelecidos. Pode incluir barreiras físicas bem como sistemas de ar separados, mas não necessariamente implica em prédios distintos;

X - calibração: conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, a relação entre os valores indicados por um instrumento ou sistema de medição ou valores representados por uma medida materializada ou um material de referência, e os valores correspondentes das grandezas estabelecidos por padrões;

XI - contaminação: a introdução não desejada de impurezas de natureza química ou microbiológica, ou de matéria estranha, em matéria-prima, produto intermediário e/ou produto terminado durante as etapas de amostragem, produção, embalagem ou reembalagem, armazenamento ou transporte;

XII - contaminação cruzada: contaminação de determinada matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado por outra matéria-prima, produto intermediário, produto a granel ou produto terminado, durante o processo de produção;

XIII - controle em processo: verificações realizadas durante a produção de forma a monitorar e, se necessário, ajustar o processo para garantir que o produto se mantenha conforme suas especificações. O controle do ambiente ou dos equipamentos também pode ser considerado como parte do controle em processo;

XIV - critério de aceitação: critério que estabelece os limites de aceitação de especificações de

matérias-primas, produtos ou processos/ sistemas;

XV - data de validade: data estabelecida nas embalagens de medicamentos (usualmente em rótulos) até a qual se espera que o produto permaneça dentro das especificações, desde que armazenado corretamente. Essa data é estabelecida por lote, somando-se o prazo de validade à data de fabricação;

XVI - data de reteste: data estabelecida pelo fabricante do insumo, baseada em estudos de estabilidade, após a qual o material deve ser reanalisado para garantir que ainda está adequado para uso imediato, conforme testes indicativos de estabilidade definidos pelo fabricante do insumo e mantidas as condições de armazenamento préestabelecidas. A data de reteste somente é aplicável quando o prazo de validade não foi estabelecido pelo fabricante do insumo;

XVII - derivado de droga vegetal: produtos de extração da droga vegetal: extrato, tintura, óleo, cera, exsudado e outros;

XVIII - desvio de qualidade: afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo;

XIX - documentação de lote: todos os documentos associados à fabricação de um lote de produto a granel ou produto terminado. Fornecem um histórico de cada lote de produto e de todas as circunstâncias pertinentes à qualidade do produto final;

XX - droga vegetal: planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias, ou classes de substâncias, responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta, estabilização e/ou secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada;

XXI - embalagem: todas as operações, incluindo o envase e a rotulagem, pelas quais o produto a granel deve passar, a fim de tornar-se produto terminado. Normalmente, o envase de produtos estéreis não é considerado parte do processo de embalagem, visto que esses em sua embalagem primária são considerados produtos a granel;

XXII - especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos que os materiais utilizados durante a fabricação, produtos intermediários ou produtos terminados devem cumprir. As especificações servem como base para a avaliação da qualidade;

XXIII - fabricação: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, incluindo a aquisição de materiais, produção, controle de qualidade, liberação, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados;

XXIV - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento para fabricação de medicamentos, expedida pelo órgão competente do Ministério da Saúde, conforme previsto na legislação sanitária vigente;

XXV - fórmula-mestra/fórmula-padrão: documento ou grupo de documentos que especificam as matérias-primas e os materiais de embalagem com as suas respectivas 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;

XXVI - insumo farmacêutico ativo: qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

XXVII - instalação: espaço físico delimitado acrescido das máquinas, aparelhos, equipamentos e sistemas auxiliares utilizados para executar os processos;

XXVIII - lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto processado em um ou mais processos, cuja característica essencial é a homogeneidade. Às vezes pode ser necessário dividir um lote em sub-lotes, que serão depois agrupados para formar um lote final homogêneo. Em fabricação contínua, o lote deve corresponder a uma fração definida da produção, caracterizada pela homogeneidade;

XXIX - marcador: composto ou classe de compostos químicos (ex: alcalóides, flavonóides, ácidos graxos etc.) presentes na matéria-prima vegetal, preferencialmente tendo correlação com o efeito terapêutico, que é utilizado como referência no controle de qualidade da matéria-prima vegetal e dos medicamentos fitoterápicos;

XXX - material de embalagem: qualquer material, incluindo material impresso, empregado na embalagem de um medicamento. Exclui-se dessa definição outra embalagem utilizada para transporte ou expedição. Os materiais de embalagem são classificados como primários ou secundários, de acordo com o grau de contato com o produto;

XXXI - matéria-prima: qualquer substância, seja ela ativa ou inativa, com especificação definida, utilizada na produção de medicamentos. Exclui-se dessa definição os materiais de embalagem;

XXXII - matéria-prima vegetal: planta medicinal fresca, droga vegetal ou derivado de droga vegetal;

XXXIII - medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

XXXIV - medicamento 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 são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais;

XXXV - nomenclatura botânica: gênero e espécie; XXXVI - nomenclatura botânica oficial completa: gênero, espécie, variedade, autor do binômio e família;

XXXVII - número de lote: combinação definida de números e/ ou letras que identifica de forma única um lote em seus rótulos, documentação de lote, certificados de análise correspondentes, entre outros;

XXXVIII - operação crítica: operação no processo de fabricação que pode afetar a qualidade do medicamento;

XXXIX - ordem de produção: documento ou conjunto de documentos que servem como base para a documentação do lote. Devem ser preenchidos com os dados obtidos durante a produção e que contemple as informações da fórmula mestra/fórmula padrão;

XL - pessoa designada: profissional capacitado designado pela empresa para a execução de uma determinada atividade;

XLI - pior caso: uma ou mais condições que apresentem as maiores possibilidades de defeito do produto ou do processo, quando comparadas com as condições ideais. Tais condições não necessariamente implicam em desvios no produto ou processo;

XLII - Plano Mestre de Validação (PMV): documento geral que estabelece as estratégias e diretrizes de validação adotadas pelo fabricante. Ele provê informação sobre o programa de trabalho de validação, define detalhes, responsabilidades e cronograma para o trabalho a ser realizado;

XLIII - padrão de referência: são exemplares de fármacos, impurezas, produtos de degradação, reagentes, dentre outros, altamente caracterizados e de mais elevada pureza, cujo valor é aceito sem referência a outros padrões;

XLIV - padrão secundário (padrão de trabalho): padrão utilizado na rotina laboratorial, cujo valor é estabelecido por comparação a um padrão de referência;

XLV - Procedimento Operacional Padrão (POP): procedimento escrito e autorizado que fornece instruções para a realização de operações não necessariamente específicas a um dado produto ou material, mas de natureza geral (por exemplo, operação, manutenção e limpeza de equipamentos; validação; limpeza de instalações e controle ambiental; amostragem e inspeção). Certos procedimentos podem ser usados para suplementar a documentação mestre de produção de lote de um produto específico;

XLVI - produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado;

XLVII - produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem. Os produtos estéreis em sua embalagem primária são considerados produto a granel;

XLVIII - produto devolvido: produto terminado, expedido e comercializado, devolvido ao fabricante;

XLIX - produto intermediário: produto parcialmente processado que deve ser submetido a etapas subsequentes de fabricação antes de se tornar um produto a granel;

L - produto terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de produção, incluindo rotulagem e embalagem final;

LI - Protocolo (ou Plano) de Validação (PV): documento que descreve as atividades a serem realizadas na validação de um projeto específico, incluindo o cronograma, responsabilidades e os critérios de aceitação para a aprovação de um processo produtivo, procedimento de limpeza, método analítico, sistema computadorizado ou parte destes para uso na rotina;

LII - qualificação: conjunto de ações realizadas para atestar e documentar que quaisquer instalações, sistemas e equipamentos estão propriamente instalados e/ou funcionam corretamente e levam aos resultados esperados. A qualificação é freqüentemente uma parte da validação, mas as etapas individuais de qualificação não constituem, sozinhas, uma validação de processo;

LIII - Qualificação de Desempenho (QD): verificação documentada que o equipamento ou sistema apresenta desempenho consistente e reproduzível, de acordo com parâmetros e especificações definidas, por períodos prolongados. Em determinados casos, o termo "validação de processo" também pode ser utilizado;

LIV - Qualificação de Instalação (QI): conjunto de operações realizadas para assegurar que as instalações (tais como equipamentos, infra-estrutura, instrumentos de medição, utilidades e áreas de fabricação) utilizadas nos processos produtivos e ou em sistemas computadorizados estão selecionados apropriadamente e corretamente instalados de acordo com as especificações estabelecidas;

LV - Qualificação de Operação (QO): conjunto de operações que estabelece, sob condições especificadas, que o sistema ou subsistema opera conforme previsto, em todas as faixas operacionais consideradas. Todos os equipamentos utilizados na execução dos testes devem ser identificados e calibrados antes de serem usados;

LVI - Qualificação de Projeto (QP): evidência documentada que as instalações, sistemas de suporte, utilidades, equipamentos e processos foram desenhados de acordo com os requisitos de BPF;

LVII - quarentena: retenção temporária de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel ou terminados. Esses devem ser mantidos isolados fisicamente ou por outros meios eficazes, enquanto aguardam uma decisão sobre sua liberação, rejeição ou reproprocessamento;

LVIII - reanálise: análise realizada em matéria-prima, previamente analisada e aprovada, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas pelo fabricante, dentro do seu prazo de validade;

LIX - reconciliação: comparação entre a quantidade teórica e real nas diferentes etapas de produção de um lote de produto;

LX - recuperação: incorporação total ou parcial de lotes anteriores de qualidade comprovada a outro lote, em uma etapa definida da produção;

LXI - Relatório de Validação (RV): documento no qual os registros, resultados e avaliação de um programa de validação são consolidados e sumarizados. Pode também conter propostas de melhorias;

LXII - remessa ou entrega: a quantidade de um determinado material fornecida em resposta a uma

ordem de compra. Uma única remessa pode incluir um ou mais volumes e materiais pertencentes a mais de um lote;

LXIII - reprocesso: repetição de uma ou mais etapas que já fazem parte do processo de fabricação estabelecido em um lote que não atende às especificações;

LXIV - responsável técnico: a pessoa reconhecida pela autoridade regulatória nacional como tendo a responsabilidade de garantir que cada lote de produto terminado tenha sido fabricado, testado e aprovado para liberação em consonância com as leis e normas em vigor no país;

LXV - revalidação: repetição parcial ou total das validações de processo, de limpeza ou de método analítico para assegurar que esses continuam cumprindo com os requisitos estabelecidos;

LXVI - sistemas computadorizados: ampla escala de sistemas incluindo, mas não limitados a equipamento de fabricação automatizado, equipamento de laboratório automatizado, controle de processo, processo analítico, execução de fabricação, gerenciamento das informações de laboratório, planejamento dos recursos de fabricação e sistemas de gerenciamento de documentos e monitoramento. Um sistema computadorizado é formado por hardware, software e componentes de rede, somados às funções controladas e documentação relacionada;

LXVII - Solução Parenteral de Grande Volume (SPGV): solução estéril e apirogênica, destinada à aplicação parenteral em dose única, cujo volume é de 100mL ou superior. Estão incluídas nesta definição as soluções para irrigação e soluções para diálise peritoneal;

LXVIII - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema realmente e consistentemente leva aos resultados esperados;

LXIX - validação concorrente: validação realizada durante a rotina de produção de produtos destinados à venda;

LXX - validação de limpeza: evidência documentada que demonstre que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dosagem, dados toxicológicos, solubilidade e área de contato do equipamento com o produto;

LXXI - validação de processo (VP): evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade;

LXXII - validação de sistemas computadorizados: evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que uma análise de sistema computadorizado, controles e registros são realizados corretamente e que o processamento dos dados cumpre com especificações pré-determinadas;

LXXIII - validação prospectiva: validação realizada durante o estágio de desenvolvimento do produto, com base em uma análise de risco do processo produtivo, o qual é detalhado em passos individuais; estes por sua vez, são avaliados com base em experiências para determinar se podem ocasionar situações críticas; e

LXXIV - validação retrospectiva: envolve a avaliação da experiência passada de produção, sob a condição de que a composição, procedimentos e equipamentos permanecem inalterados.

TÍTULO II - GERENCIAMENTO DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS: FILOSOFIA E ELEMENTOS ESSENCIAIS

Art. 6º O gerenciamento da qualidade determina a implementação da "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa.

Art. 7º Os elementos básicos do gerenciamento da qualidade devem ser:

I - infra-estrutura apropriada ou "sistema de qualidade", englobando instalações, procedimentos, processos e recursos organizacionais; e
II - ações sistemáticas necessárias para assegurar com confiança adequada que um produto (ou serviço) cumpre seus requisitos de qualidade. A totalidade dessas ações é chamada de "garantia da qualidade".

Art. 8º Dentro de uma organização, a garantia da qualidade é utilizada como ferramenta de gerenciamento. Em situações contratuais, a garantia da qualidade também serve para gerar confiança em seus fornecedores.

Art. 9º Os conceitos de garantia da qualidade, BPF e controle de qualidade estão inter-relacionados e contemplados no gerenciamento da qualidade. Eles estão descritos nesta resolução de forma que sejam enfatizadas as suas relações e sua importância para a fabricação de medicamentos.

CAPÍTULO I - GARANTIA DA QUALIDADE

Art. 10 A "Garantia da qualidade" é um conceito muito amplo e deve cobrir todos os aspectos que influenciam individual ou coletivamente a qualidade de um produto.

§ 1º Abrange a totalidade das providências adotadas com o objetivo de garantir que os medicamentos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, para que possam ser utilizados para os fins propostos.

§ 2º A Garantia da Qualidade incorpora as BPF e outros fatores, incluindo o projeto e o desenvolvimento de um produto, que não estão contemplados no objetivo desta resolução.

Art. 11. O sistema de garantia da qualidade apropriado à fabricação de medicamentos deve assegurar que:

I - os medicamentos sejam planejados e desenvolvidos de forma que sejam consideradas as exigências de BPF e outros requisitos, tais como os de boas práticas de laboratório (BPL) e boas práticas clínicas (BPC);

II - as operações de produção e controle sejam claramente especificadas em documento formalmente aprovado e as exigências de BPF cumpridas;

III - as responsabilidades de gestão sejam claramente especificadas nas descrições dos cargos;

IV - sejam tomadas providências para a fabricação, distribuição e uso correto de matérias-primas e materiais de embalagem;

V - sejam realizados todos os controles necessários nas matérias-primas, produtos intermediários e produtos a granel, bem como outros controles em processo, calibrações e validações;

VI - o produto terminado seja corretamente processado e conferido em consonância com os procedimentos definidos;

VII - os medicamentos não sejam comercializados ou distribuídos antes que os responsáveis tenham se certificado de que cada lote de produção tenha sido produzido e controlado de acordo com os requisitos do registro e quaisquer outras normas relevantes à produção, ao controle e à liberação de medicamentos;

VIII - sejam fornecidas instruções e tomadas as providências necessárias para garantir que os medicamentos sejam armazenados pelo fabricante, distribuídos e subsequentemente manuseados, de forma que a qualidade seja mantida por todo o prazo de validade;

IX - haja um procedimento de auto-inspeção e/ ou auditoria interna de qualidade que avalie regularmente a efetividade e aplicabilidade do sistema de garantia da qualidade;
X - os desvios sejam relatados, investigados e registrados;
XI - haja um sistema de controle de mudanças; e
XII - sejam conduzidas avaliações regulares da qualidade de medicamentos, com o objetivo de verificar a consistência do processo e assegurar sua melhoria contínua.

Art. 12. O fabricante é responsável pela qualidade dos medicamentos por ele fabricados, assegurando que sejam adequados aos fins a que se destinam, cumpram com os requisitos estabelecidos em seu registro e não coloquem os pacientes em risco por apresentarem segurança, qualidade ou eficácia inadequada.

§ 1º O cumprimento deste objetivo é responsabilidade da administração superior da empresa e exige a participação e o compromisso dos funcionários em todos os níveis da organização, das empresas fornecedoras e dos distribuidores.

§ 2º Para que o objetivo seja atingido de forma confiável, deve haver um sistema da Garantia da Qualidade totalmente estruturado e corretamente implementado, que incorpore as BPF.

§ 3º O sistema da Garantia da Qualidade deve estar totalmente documentado e ter sua efetividade monitorada.

§ 4º Todas as partes do sistema de Garantia da Qualidade devem contar com pessoal competente e habilitado, além de possuir espaço, equipamentos e instalações suficientes e adequadas.

CAPÍTULO II - BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA MEDICAMENTOS (BPF)

Art. 13. Boas Práticas de Fabricação é a parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro.

§ 1º O cumprimento das BPF está orientado primeiramente à diminuição dos riscos inerentes a qualquer produção farmacêutica, os quais não podem ser detectados somente pela realização de ensaios nos produtos terminados.

§ 2º Os riscos são constituídos essencialmente por contaminação- cruzada, contaminação por partículas, troca ou mistura de produto.

§ 3º As BPF determinam que:

I - todos os processos de fabricação devam ser claramente definidos e sistematicamente revisados em função da experiência adquirida. Além disso, devem ser capazes de fabricar medicamentos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações;
II - sejam realizadas as qualificações e validações necessárias;
III - sejam fornecidos todos os recursos necessários, incluindo:

- a) pessoal qualificado e devidamente treinado;
- b) instalações e espaço adequados e identificados;
- c) equipamentos, sistemas computadorizados e serviços adequados;
- d) materiais, recipientes e rótulos apropriados;
- e) procedimentos e instruções aprovados e vigentes;
- f) armazenamento e transporte adequados; e
- g) instalações, equipamentos e pessoal qualificado para controle em processo.

IV - as instruções e os procedimentos devam ser escritos em linguagem clara, inequívoca e serem aplicáveis de forma específica às instalações utilizadas;

V - os funcionários devam ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos;

VI - devam ser feitos registros (manualmente e/ou por meio de instrumentos de registro) durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estejam em conformidade com o esperado. Quaisquer desvios significativos devem ser registrados e investigados;

VII - os registros referentes à fabricação e distribuição, que possibilitam o rastreamento completo de um lote, sejam arquivados de maneira organizada e de fácil acesso;

VIII - o armazenamento seja adequado e a distribuição dos produtos minimize qualquer risco à sua qualidade;

IX - esteja implantado um sistema capaz de recolher qualquer lote, após sua comercialização ou distribuição;

X - as reclamações sobre produtos comercializados devam ser examinadas, registradas e as causas dos desvios da qualidade, investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio da qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

CAPÍTULO III - SANITIZAÇÃO E HIGIENE

Art. 14. A fabricação de medicamentos exige um alto nível de sanitização e higiene que devem ser observados em todas as suas etapas.

§ 1º As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e utensílios, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto.

§ 2º As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas por meio de um amplo programa de sanitização e higiene.

CAPÍTULO IV - QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 15. Em consonância com as BPF, a empresa deve identificar quais os trabalhos de qualificação e validação são necessários para comprovar que todos os aspectos críticos de operação estejam sob controle.

Art. 16. Os elementos chave de um programa de qualificação e validação de uma empresa devem ser claramente definidos e documentados em um plano mestre de validação.

Art. 17. A qualificação e a validação devem estabelecer e fornecer evidências documentadas de que:

I - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados, equipamentos e processos foram projetados em consonância com as exigências de BPF (qualificação de projeto ou QP);

II - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos foram construídos e instalados de acordo com as suas especificações de projeto (qualificação de instalação ou QI);

III - as instalações, utilidades, sistemas computadorizados e equipamentos operam de acordo com suas especificações planejadas (qualificação de operação ou QO); e

IV - um processo específico produzirá consistentemente um produto que atenda suas especificações e atributos de qualidade (validação de processo ou VP, também chamada em alguns casos de qualificação de desempenho ou QD).

Art. 18. Qualquer aspecto da operação, incluindo mudanças significativas nas instalações, local, sistemas computadorizados, equipamentos ou processos, que possa afetar a qualidade do produto, direta ou indiretamente, deve ser qualificado e/ou validado.

Art. 19. A qualificação e a validação não devem ser consideradas exercícios únicos. Após a aprovação do relatório de qualificação e/ou validação deve haver um programa contínuo de monitoramento, o qual deve ser embasado em uma revisão periódica.

Art. 20. O compromisso da manutenção da situação de qualificação/validação deve estar descrito nos documentos relevantes da empresa, como o manual da qualidade ou plano mestre de validação.

Art. 21. A responsabilidade pela realização da validação deve ser claramente definida.

Art. 22. Os estudos de validação são uma parte essencial das BPF e devem ser conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos e aprovados.

Art. 23. Relatórios de qualificação e validação contendo resultados e conclusões devem ser preparados e arquivados.

Art. 24. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos com base nos resultados da validação realizada.

Art. 25. Devem ser validados também os procedimentos de limpeza, os métodos analíticos e os sistemas computadorizados.

CAPÍTULO V - RECLAMAÇÕES

Art. 26. Todas as reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios da qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. Devem ser adotadas as ações preventivas e corretivas, quando o desvio de qualidade for comprovado.

Art. 27. Deve ser designada pessoa responsável pelo recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

§ 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em sua função.

§ 2º Se a pessoa designada não for o responsável técnico, este deve estar ciente de qualquer reclamação, investigação ou recolhimento.

Art. 28. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas em caso de reclamação relacionada a possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um possível recolhimento.

Art. 29. Deve ser dada atenção especial a reclamações decorrentes de possíveis falsificações ou cargas roubadas.

Parágrafo único. Deve haver procedimentos escritos que descrevam as ações a serem adotadas, incluindo a comunicação às autoridades sanitárias competentes.

Art. 30. Qualquer reclamação referente a desvio da qualidade deve ser registrada, conter os detalhes originais fornecidos pelo reclamante e ser completamente investigada.

Parágrafo único. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ser envolvida na investigação do desvio em questão.

Art. 31. Se for detectado um desvio da qualidade em algum lote do produto, ou se houver suspeita de desvio em determinado lote, deve ser levada em consideração a possibilidade de que outros lotes apresentem o mesmo problema e, portanto, esses devem ser verificados. Parágrafo único. Se outros lotes contiverem produto reincorporado do lote com desvio, esses devem ser especialmente investigados.

Art. 32. Todas as decisões e medidas tomadas como resultado de determinada reclamação devem ser registradas e referenciadas nos registros do lote correspondente.

Art. 33. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar quaisquer indícios de problemas específicos ou recorrentes, que exijam maior atenção e possam justificar o recolhimento dos produtos comercializados.

Art. 34. As autoridades sanitárias competentes devem ser informadas pelo fabricante ou detentor do registro quando for detectado qualquer desvio significativo de qualidade no processo de fabricação, deterioração de produto, roubo de carga ou quando estiver sendo investigado qualquer outro problema que tenha impacto na qualidade do produto.

CAPÍTULO VI - RECOLHIMENTO DE PRODUTOS

Art. 35. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios da qualidade ou que estejam sob suspeita, de acordo com legislação sanitária específica vigente.

Art. 36. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado.

§ 1º Essa pessoa deve dispor de pessoal de apoio suficiente para auxiliá-la em todos os aspectos do recolhimento e com o grau de urgência necessário.
§ 2º Normalmente, essa pessoa não deve pertencer ao departamento de vendas e, caso não seja o responsável técnico, esse deve ser informado de qualquer ação efetuada.

Art. 37. Devem ser estabelecidos procedimentos para a organização de qualquer atividade de recolhimento.

Parágrafo único. A empresa deve ser capaz de iniciar um recolhimento de forma imediata em toda a cadeia de distribuição.

Art. 38. Deve existir procedimento escrito que descreva a armazenagem de produtos recolhidos em uma área segura e separada, enquanto se decide sobre seu destino.

Art. 39. Todas as autoridades sanitárias competentes dos países para os quais o produto tenha sido enviado, devem ser imediatamente informadas sobre qualquer intenção de recolhimento de produto que apresente ou esteja sob suspeita de desvio da qualidade.

Art. 40. Os registros de distribuição de lotes devem estar prontamente disponíveis e devem conter informações suficientes sobre distribuidores e clientes diretos, incluindo os produtos exportados, as amostras para ensaios clínicos e as amostras médicas, de forma a permitir um recolhimento efetivo.

Art. 41. O progresso do processo de recolhimento deve ser monitorado e registrado.

§ 1º Os registros devem incluir a disposição do produto.
§ 2º Deve ser emitido um relatório final, incluindo uma reconciliação entre as quantidades distribuídas e recolhidas dos produtos, de acordo com a legislação sanitária vigente.

Art. 42. A efetividade das providências de recolhimento deve ser testada e avaliada periodicamente.

CAPÍTULO VII - CONTRATO DE PRODUÇÃO E/OU ANÁLISE

Art. 43. Os contratos de produção e/ou análise devem ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória.

Seção I - Geral

Art. 44. Todas as condições estabelecidas no contrato de produção e/ou análise, incluindo quaisquer propostas de mudança em condições técnicas ou de outra natureza, devem estar de acordo com o registro do produto.

Art. 45. O contrato deve permitir ao contratante auditar as instalações do contratado.

Art. 46. No caso de contrato de análise, a aprovação final para liberação do produto para comercialização deve ser realizada pela pessoa designada da Garantia da Qualidade da empresa contratante.

Art. 47. As diretrizes relativas à terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade contidas nesta resolução não excluem o cumprimento de determinações estabelecidas em legislação específica vigente.

Seção II - Do Contratante

Art. 48. O contratante é responsável por avaliar a competência do contratado em realizar corretamente os processos ou testes contratados, pela aprovação das atividades do contrato, bem como por assegurar em contrato que os princípios de BPF descritos nesta resolução sejam seguidos.

Art. 49. O contratante deve fornecer ao contratado todas as informações necessárias para a realização das operações contratadas de forma correta, de acordo com o registro do produto e quaisquer outras exigências legais.

Parágrafo único. O contratante deve assegurar que o contratado seja informado de quaisquer problemas associados ao produto, processo ou ensaios que possam colocar em risco as instalações, os equipamentos, o pessoal, os materiais ou outros produtos.

Art. 50. O contratante deve assegurar que todos os produtos processados e materiais entregues pelo contratado cumpram com suas especificações e que esses sejam liberados pela pessoa designada da Garantia da Qualidade.

Seção III - Do Contratado

Art. 51. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado, para desempenhar satisfatoriamente o serviço solicitado pelo contratante.

§ 1º A contratação de fabricação somente pode ser efetuada por fabricantes que detenham Autorização de Funcionamento e Licença Sanitária para a atividade de fabricar.
§ 2º As partes devem cumprir as regras instituídas em legislação específica.

Art. 52. É vedado ao contratado terceirizar qualquer parte do trabalho confiado a ele no contrato.

Art. 53. O contratado deve abster-se de qualquer atividade que possa afetar de forma negativa a qualidade do produto fabricado e/ ou analisado para o contratante.

Seção IV - Do Contrato

Art. 54. Deve haver um contrato escrito entre o contratante e o contratado que estabeleça claramente as responsabilidades de cada parte.

Art. 55. O contrato deve estabelecer claramente como a pessoa designada da Garantia da Qualidade, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro.

Art. 56. Os aspectos técnicos do contrato devem ser estabelecidos por pessoas competentes, com conhecimento adequado em tecnologia farmacêutica, controle de qualidade e BPF.

Art. 57. Todos os procedimentos de produção e controle de qualidade devem estar de acordo com o registro do produto envolvido e devem ser acordados por ambas as partes.

Art. 58. O contrato deve descrever claramente as responsabilidades pela aquisição, ensaios de controle e liberação dos materiais, pela produção e pela realização dos controles de qualidade, incluindo os controles em processo, assim como a responsabilidade pela amostragem.

Art. 59. Os registros de produção, de análise e de distribuição, bem como as amostras de referência, devem ser mantidos pelo contratante ou estarem disponíveis.

Parágrafo único. Quaisquer registros relevantes para avaliação da qualidade de um produto objeto de reclamações ou de suspeita de desvios devem estar acessíveis e especificados nos procedimentos sobre desvios/recolhimento do contratante.

Art. 60. O contrato deve descrever o gerenciamento de matérias-primas, produtos intermediários, a granel e terminados, caso sejam reprovados.

Parágrafo único. O contrato deve descrever também o procedimento a ser seguido caso a análise contratada demonstre que o produto testado deva ser reprovado.

CAPÍTULO VIII - AUTO-INSPEÇÃO E AUDITORIAS DE QUALIDADE

Art. 61. A auto-inspeção deve avaliar o cumprimento das BPF por parte do fabricante em todos os seus aspectos.

§ 1º O programa de auto-inspeção deve ser planejado para detectar qualquer desvio na implementação das BPF e para recomendar as ações corretivas necessárias.

§ 2º As auto-inspeções devem ser realizadas de forma rotineira e, além disso, podem ser realizadas em ocasiões especiais, como por exemplo, no caso de recolhimentos, rejeições repetidas de produtos ou antes de uma inspeção a ser realizada por uma autoridade sanitária.

§ 3º O pessoal responsável pela auto-inspeção deve ser capaz de avaliar a implementação das BPF de forma objetiva.

§ 4º Todas as recomendações de ações corretivas devem ser implementadas.

§ 5º O procedimento de auto-inspeção deve ser documentado e deve haver um programa eficaz de acompanhamento.

Seção I - Itens para Auto-Inspeção

Art. 62. Deve ser estabelecido procedimento escrito para a auto-inspeção.

Parágrafo único. O procedimento pode incluir questionários sobre requisitos de BPF abrangendo pelo menos os seguintes aspectos:

- I - pessoal;
- II - instalações, incluindo vestiários;
- III - manutenção de prédios e equipamentos;
- IV - armazenamento de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e produtos terminados;
- V - equipamentos;
- VI - produção e controles em processo;
- VII - controle de qualidade;
- VIII - documentação;
- IX - sanitização e higiene;
- X - programas de validação e revalidação;
- XI - calibração de instrumentos ou sistemas de medição;
- XII - procedimentos de recolhimento;
- XIII - gerenciamento de reclamações;
- XIV - controle de rótulos;
- XV - resultados de auto-inspeções anteriores e quaisquer medidas corretivas tomadas;
- XVI - sistemas computadorizados relevantes às Boas Práticas de Fabricação;
- XVII - transporte de medicamentos e intermediários; e
- XVIII - gerenciamento de resíduos.

Seção II - Equipe de Auto-Inspeção

Art. 63. A Garantia da Qualidade deve nomear uma equipe para conduzir a auto-inspeção, formada por profissionais qualificados, especialistas em suas próprias áreas de atuação e familiarizados com as BPF.

Parágrafo único. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

Seção III - Freqüência da Auto-Inspeção

Art. 64. A freqüência com que as auto-inspeções são conduzidas deve estar estabelecida em procedimento.

Parágrafo único. A freqüência pode depender das características da empresa, devendo ser preferencialmente anual.

Seção IV - Relatório de Auto-Inspeção

Art. 65. Deve ser elaborado um relatório após o término de uma auto-inspeção, que deve incluir:

- I - resultados da auto-inspeção;
- II - avaliação e conclusões;
- III - ações corretivas recomendadas.

Seção V - Ações de Acompanhamento

Art. 66. Deve haver um programa eficaz de acompanhamento das atividades de auto-inspeção pela Garantia da Qualidade.

Parágrafo único. A administração da empresa deve avaliar tanto os relatórios de auto-inspeção como as ações corretivas recomendadas, se necessárias.

Seção VI - Auditoria da Qualidade

Art. 67. A complementação da auto-inspeção com auditorias da qualidade pode ser necessária.

§ 1º A auditoria da qualidade consiste no exame e na avaliação de todo ou parte de determinado sistema da qualidade, com o objetivo específico de aperfeiçoá-lo.

§ 2º Em geral, é realizada por especialistas externos, independentes, ou por equipe designada pela gerência para tal finalidade.

§ 3º As auditorias podem ser estendidas aos fornecedores e aos contratados.

Seção VII - Auditorias e Qualificação dos Fornecedores

Art. 68. A pessoa designada pela Garantia da Qualidade deve ter responsabilidade conjunta com outros departamentos relevantes para aprovar fornecedores confiáveis de matérias-primas e de materiais de embalagem que cumpram as especificações estabelecidas.

Art. 69. Antes dos fornecedores serem incluídos na lista de fornecedores qualificados, esses devem ser avaliados seguindo procedimento ou programa previamente definido.

§ 1º A avaliação deve incluir o atendimento aos requisitos legais, bem como considerar o histórico do fornecedor e a natureza dos materiais a serem fornecidos.

§ 2º Quando necessária a realização de auditorias, essas devem comprovar a capacidade do fornecedor em atender aos padrões das BPF.

CAPÍTULO IX - PESSOAL

Art. 70. O estabelecimento e a manutenção de um sistema de Garantia da Qualidade e a fabricação de medicamentos dependem das pessoas que os realizam.

§ 1º Deve haver pessoal qualificado em quantidade suficiente para desempenhar todas as atividades pelas quais o fabricante é responsável.
§ 2º Todas as responsabilidades individuais devem estar estabelecidas em documentos formalmente aprovados e devem ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

Seção I - Geral

Art. 71. O fabricante deve possuir um número adequado de funcionários com as qualificações necessárias e experiência prática.

Parágrafo único. As responsabilidades atribuídas a qualquer funcionário não devem ser tão extensas a ponto de apresentar riscos à qualidade do produto.

Art. 72. A empresa deve possuir um organograma.

§ 1º Todos os funcionários em cargos de responsabilidade devem ter suas atribuições específicas escritas e autoridade suficiente para desempenhá-las.

§ 2º Suas atribuições podem ser delegadas a substitutos designados, que possuam o nível de qualificação satisfatório.

§ 3º Não deve haver faltas ou sobreposições não justificáveis nas responsabilidades do pessoal no que se refere à aplicação das BPF.

Art. 73. Todo o pessoal deve conhecer os princípios das BPF e receber treinamento inicial e contínuo, incluindo instruções de higiene, de acordo com as necessidades.

Parágrafo único. Todo o pessoal deve ser motivado a apoiar a empresa na manutenção dos padrões de qualidade.

Art. 74. Devem ser tomadas medidas para evitar que pessoas não autorizadas entrem nas áreas de produção, armazenamento e controle de qualidade.

Parágrafo único. O pessoal que não trabalha nessas áreas não deve usá-las como passagem para outras áreas.

Seção II - Pessoal Chave

Art. 75. O pessoal chave inclui os responsáveis por produção, garantia da qualidade, controle de qualidade e o responsável técnico.

§ 1º Os cargos chave devem ser ocupados por pessoas que trabalham em tempo integral.

§ 2º Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes entre si.

§ 3º Em algumas empresas pode ser necessário delegar algumas das funções; no entanto, a responsabilidade não pode ser delegada.

Art. 76. O pessoal chave responsável pela produção, garantia da qualidade e controle de qualidade de medicamentos deve possuir experiência prática e a qualificação exigida pela legislação.

Parágrafo único. Seu nível de instrução deve incluir os estudos de uma combinação dos seguintes campos de conhecimento:

- I - química (analítica ou orgânica) ou bioquímica;
- II - microbiologia;
- III - tecnologia e ciências farmacêuticas;
- IV - farmacologia e toxicologia;
- V - fisiologia;
- VI - outras ciências afins.

Art. 77. Os responsáveis pela Produção, Controle e Garantia da Qualidade devem exercer em conjunto, determinadas atividades relativas à qualidade, tais como:

- I - autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações;
- II - monitoramento e controle do ambiente de fabricação;
- III - estabelecimento e monitoramento das condições de higiene;
- IV - validação de processo e calibração de instrumentos analíticos;
- V - treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade;
- VI - aprovação e monitoramento de fornecedores de materiais;
- VII - aprovação e monitoramento dos fabricantes contratados;
- VIII - especificações e monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos;
- IX - controles em processo;
- X - arquivo de documentos/ registros;
- XI - monitoramento do cumprimento das BPF; e
- XII - inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto.

Art. 78. O responsável pela produção detém as seguintes responsabilidades:

- I - assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com procedimentos apropriados, com o objetivo de alcançar a qualidade exigida;
- II - aprovar as instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo, e assegurar a estrita implementação das mesmas;
- III - assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por uma pessoa designada;
- IV - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos;
- V - assegurar que as validações dos processos, as calibrações e controle dos equipamentos sejam executados e registrados e que os relatórios estejam disponíveis; e
- VI - assegurar que seja realizado treinamento inicial e contínuo adequados às necessidades do pessoal da área de produção.

Art. 79. O responsável pelo Controle de Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

- I - aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem e os produtos intermediários, a granel e terminados em relação à sua especificação;
- II - avaliar os registros analíticos dos lotes;
- III - assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários;
- IV - participar da elaboração das instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controle de qualidade;
- V - aprovar e monitorar as análises realizadas, sob contrato;

VI - verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos do controle de qualidade;
VII - assegurar que sejam feitas as validações necessárias, inclusive a validação dos métodos analíticos e calibração dos equipamentos de controle; e
VIII - assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle de Qualidade, de acordo com as necessidades do setor.

Art. 80. O responsável pela Garantia da Qualidade detém as seguintes responsabilidades:

I - revisar a documentação dos lotes produzidos;
II - aprovar ou rejeitar os produtos terminados para comercialização;
III - aprovar em caráter final todos os documentos relacionados às Boas Práticas de Fabricação;
IV - assegurar o correto cumprimento das atividades de validação;
V - coordenar as atividades relacionadas à investigação de desvios e adoção de medidas preventivas e corretivas;
VI - investigar apropriadamente as reclamações recebidas;
VII - coordenar o sistema de controle de mudanças;
VIII - coordenar e participar do programa de auto-inspeções e auditorias;
IX - assegurar a execução de um programa contínuo de treinamento; e
X - coordenar as ações de recolhimento.

Art. 81. A liberação de um lote ou produto terminado pode ser delegada a uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, a qual irá liberar o produto de acordo com os procedimentos aprovados, por meio da revisão da documentação do lote.

Art. 82. A pessoa designada para aprovação e liberação de um lote deve sempre assegurar que os seguintes requisitos foram cumpridos:

I - o lote foi fabricado de acordo com o registro do produto;
II - os princípios e diretrizes de Boas Práticas de Fabricação foram seguidos;
III - os processos de fabricação e controle foram validados;
IV - todas as verificações e testes necessários foram realizados, consideradas as condições e registros de fabricação;
V - quaisquer mudanças planejadas, desvios na fabricação ou no controle de qualidade foram notificados e investigados antes da liberação. Tais mudanças podem precisar de notificação e aprovação da autoridade regulatória.
VI - quaisquer medidas adicionais de amostragem, inspeção, testes e verificações foram realizadas ou iniciadas, para atender às mudanças planejadas ou aos desvios encontrados;
VII - toda documentação necessária de produção e controle de qualidade foi concluída e aprovada pelos respectivos responsáveis;
VIII - auditorias, auto-inspeções e verificações pontuais apropriadas foram realizadas por equipes experientes e treinadas;
IX - que o controle de qualidade atestou o cumprimento integral das especificações; e
X - todos os fatores relevantes foram considerados, incluindo quaisquer outros não especificamente associados ao lote de produção sob revisão.

Art. 83. Se determinado lote não atender às especificações ou apresentar qualquer divergência, esse deve ser investigado.

§ 1º Se necessário, a investigação deve ser estendida aos demais lotes do mesmo produto ou de outros produtos que possam ter vinculação com o desvio detectado.
§ 2º Deve haver registro da investigação, que deve conter a conclusão e as ações de acompanhamento necessárias.

Art. 84. O Responsável Técnico deve assegurar o cumprimento das exigências técnicas e regulatórias relativas à qualidade dos produtos terminados.

Art. 85. O Responsável Técnico deve ainda assegurar a realização de outras atividades, incluindo as seguintes:

- I - implementação e estabelecimento do sistema da qualidade;
- II - desenvolvimento do manual de qualidade da empresa;
- III - auto-inspeções;
- IV - auditorias externas (auditorias de fornecedores); e
- V - programas de validação.

CAPÍTULO X - TREINAMENTO

Art. 86. O fabricante deve treinar as pessoas envolvidas com as atividades de garantia da qualidade, produção, controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto, mediante um programa escrito e definido.

Art. 87. O pessoal recém contratado deve receber treinamento específico à sua posição de trabalho, além de treinamento básico sobre a teoria e prática de BPF.

§ 1º Também deve ser dado treinamento contínuo e a sua efetividade prática deve ser avaliada periodicamente.

§ 2º Devem estar disponíveis os programas aprovados de treinamento e devem ser mantidos os registros de treinamento.

Art. 88. O pessoal que trabalha em áreas limpas, em áreas onde há risco de contaminação e ainda áreas de manipulação de materiais altamente ativos, tóxicos, infecciosos ou sensibilizantes, deve receber treinamento específico.

Art. 89. O conceito de garantia da qualidade e todas as medidas que auxiliam seu entendimento e implementação devem ser totalmente discutidos durante as sessões de treinamento.

Art. 90. Visitantes ou pessoal não treinado preferencialmente não devem adentrar as áreas de produção e controle de qualidade.

Parágrafo único. Caso a entrada seja inevitável, os visitantes ou pessoal não treinado devem receber informações relevantes previamente, em particular sobre higiene pessoal, bem como sobre a

utilização de vestimenta de proteção apropriada, devendo ser acompanhados por profissional designado.

Art. 91. As equipes de consultores e de contratados devem ser qualificadas para os serviços de treinamento que prestam. Devem ser incluídas evidências da qualificação nos registros de treinamento.

CAPÍTULO XI - HIGIENE PESSOAL

Art. 92. Todo o pessoal deve ser submetido a exames periódicos de saúde, incluindo os de admissão e de demissão.

Parágrafo único. Os funcionários que conduzem inspeções visuais também devem ser submetidos a exames de acuidade visual periodicamente.

Art. 93. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal.

§ 1º Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene e, particularmente, devem ser instruídas a lavarem suas mãos adequadamente antes de entrarem nas áreas de produção.

§ 2º Devem ser afixados e observados sinais instrutivos para a lavagem de mãos.

Art. 94. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa a qualidade dos produtos não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

Art. 95. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer condições relativas à produção, ao equipamento ou ao pessoal, que considerem que possam interferir adversamente nos produtos.

Art. 96. Deve ser evitado o contato direto entre as mãos do operador e as matérias-primas, materiais de embalagem primária, produtos intermediários ou a granel.

Art. 97. Os funcionários devem usar vestimentas limpas e apropriadas a cada área de produção para que seja assegurada a proteção do produto contra contaminação.

Parágrafo único. Os uniformes, caso sejam reutilizáveis, devem ser guardados em ambientes fechados até que sejam lavados e quando for o caso, desinfetados ou esterilizados.

Art. 98. Os uniformes devem ser fornecidos pelo fabricante conforme procedimentos escritos.

Parágrafo único. A lavagem dos uniformes é de responsabilidade da empresa.

Art. 99. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas.

Art. 100. É proibido fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais no laboratório de controle de qualidade, nas áreas de produção e armazenamento, ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

Art. 101. Procedimentos de higiene pessoal, incluindo o uso das vestimentas apropriadas, devem ser aplicados a todos que entrarem nas áreas de produção.

CAPÍTULO XII - INSTALAÇÕES

Art. 102. As instalações devem ser localizadas, planejadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem realizadas.

Seção I - Geral

Art. 103. O projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

Art. 104. Devem ser tomadas medidas para evitar a contaminação cruzada e facilitar a limpeza quando houver dispersão de pós, como durante as operações de amostragem, pesagem, mistura, processamento e embalagem de pós.

Art. 105. As instalações devem estar situadas em um local que, quando considerado juntamente com as medidas para proteger o processo de fabricação, apresente risco mínimo de causar qualquer contaminação de materiais ou produtos.

Art. 106. As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.

Art. 107. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

Parágrafo único. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem qualquer risco à qualidade dos produtos.

Art. 108. As instalações devem ser limpas e, quando aplicável, desinfetadas de acordo com procedimentos escritos detalhados.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros das limpezas.

Art. 109. O fornecimento de energia elétrica, a iluminação, a temperatura, a umidade e a ventilação das instalações devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente a qualidade dos medicamentos durante os processos de fabricação ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

Art. 110. As instalações devem ser planejadas e equipadas de forma a oferecer a máxima proteção contra a entrada de insetos, pássaros ou outros animais.

Parágrafo único. Deve haver um procedimento para controle de pragas e roedores.

Art. 111. As instalações devem ser planejadas para garantir o fluxo lógico de materiais e pessoal.

Seção II - Áreas Auxiliares

Art. 112. As salas de descanso e refeitórios devem ser separados das áreas de fabricação e controle.

Art. 113. As instalações dos vestiários e sanitários devem ser facilmente acessíveis e apropriadas para o número de usuários.

Parágrafo único. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção ou armazenamento.

Art. 114. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção.

Parágrafo único. Se as ferramentas e peças de reposição forem mantidas nas áreas de produção, essas devem estar em salas ou armários reservados para este fim.

Art. 115. O biotério deve ser isolado das demais áreas, possuir entrada separada e sistema de ventilação exclusivo.

Seção III - Áreas de Armazenamento

Art. 116. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de materiais e produtos: matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido, com a separação apropriada.

Art. 117. As áreas de armazenamento devem ser projetadas ou adaptadas para assegurar as condições ideais de estocagem; devem ser limpas, secas, organizadas e mantidas dentro de limites de temperatura compatíveis com os materiais armazenados.

Parágrafo único. Nos casos em que forem necessárias condições especiais de armazenamento, tais como temperatura e umidade, essas devem ser providenciadas, controladas, monitoradas e registradas.

Art. 118. As áreas de recebimento e expedição devem ser separadas e devem proteger os materiais e produtos das variações climáticas.

§ 1º Na impossibilidade de separação, procedimentos apropriados devem ser adotados para evitar misturas.

§ 2º As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas para permitir que os recipientes sejam limpos, se necessário, antes do armazenamento.

Art. 119. Os produtos em quarentena devem estar em área restrita e separada na área de armazenamento.

§ 1º A área deve ser claramente demarcada e o acesso à mesma somente pode ser efetuado por pessoas autorizadas.

§ 2º Qualquer outro sistema que substitua a quarentena física deve oferecer níveis de segurança equivalentes.

Art. 120. O armazenamento de materiais ou produtos devolvidos, reprovados ou recolhidos deve ser efetuado em área identificada e isolada fisicamente.

Art. 121. Materiais altamente ativos e radioativos, narcóticos, outros medicamentos perigosos e substâncias que apresentam riscos especiais de abuso, incêndio ou explosão devem ser armazenados em áreas seguras e protegidas, identificadas e quando apropriado devidamente segregadas, de acordo com legislação específica vigente.

Art. 122. Deve ser dada atenção especial à amostragem e ao armazenamento seguro dos materiais de embalagem impressos, por serem considerados críticos à qualidade dos medicamentos quanto a sua rotulagem.

Art. 123. Deve haver uma área específica para amostragem de matérias-primas.

Parágrafo único. A amostragem deve ser conduzida de forma a evitar contaminação ou contaminação cruzada.

Seção IV - Área de Pesagem

Art. 124. As áreas destinadas à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo ser específicas e projetadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão independente e adequado que evite a ocorrência de contaminação cruzada.

Seção V - Áreas de Produção

Art. 125. Devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas para a produção de determinados medicamentos, tais como certas preparações biológicas (ex. microorganismos vivos) e os materiais altamente sensibilizantes (ex. penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), de forma a minimizar o risco de danos graves à saúde devido à contaminação cruzada.

§ 1º Em alguns casos, tais como materiais altamente sensibilizantes, a segregação deve também ocorrer entre eles.
§ 2º A produção de certos produtos altamente ativos como alguns antibióticos, certos hormônios, substâncias citotóxicas deve ser realizada em áreas segregadas.
§ 3º Em casos excepcionais, como sinistros (incêndio, inundação etc.) ou situações de emergência (guerra etc.) o princípio do trabalho em campanha nas mesmas instalações pode ser aceito, desde que sejam tomadas precauções específicas e sejam feitas as validações necessárias (incluindo validação de limpeza).

Art. 126. Quando forem produzidos medicamentos altamente ativos ou altamente sensibilizantes devem ser utilizados sistemas adequados de tratamento do ar na exaustão.

Art. 127. As instalações físicas devem estar dispostas, segundo o fluxo operacional contínuo, de forma a permitir que a produção corresponda à seqüência das operações de produção e aos níveis exigidos de limpeza.

Art. 128. As áreas de produção, incluindo as de armazenamento de materiais em processo, devem permitir o posicionamento lógico e ordenado dos equipamentos e dos materiais, de forma a minimizar o risco de mistura entre diferentes medicamentos ou seus componentes, evitar a ocorrência de contaminação cruzada e diminuir o risco de omissão ou aplicação errônea de qualquer etapa de fabricação ou controle.

Art. 129. Nas áreas onde as matérias-primas, os materiais de embalagem primários, os produtos intermediários ou a granel estiverem expostos ao ambiente, as superfícies interiores (paredes, piso e teto) devem ser revestidas de material liso, impermeável, lavável e resistente, livres de juntas e rachaduras, de fácil limpeza, que permita a desinfecção e não libere partículas.

Art. 130. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza.

Parágrafo único. Sempre que possível, o acesso para manutenção deve estar localizado externamente às áreas de produção.

Art. 131. Os ralos devem ser de tamanho adequado, instalados de forma a evitar os refluxos de líquidos ou gases e mantidos fechados quando não estiverem em uso.

Parágrafo único. Deve ser evitada a instalação de canaletas abertas; se necessárias, essas devem ser rasas para facilitar a limpeza e a desinfecção.

Art. 132. As áreas de produção devem possuir sistema de tratamento de ar adequado aos produtos manipulados, às operações realizadas e ao ambiente externo.

§ 1º O sistema de tratamento deve incluir filtração de ar adequada para evitar contaminação e contaminação cruzada, controle de temperatura e, quando necessário, de umidade e de diferenciais de pressão.

§ 2º As áreas de produção devem ser regularmente monitoradas a fim de assegurar o cumprimento das especificações.

Art. 133. As instalações para a embalagem de medicamentos devem ser especificamente planejadas e construídas de forma a evitar misturas ou contaminação cruzada.

Art. 134. As áreas de produção devem ser bem iluminadas, particularmente onde se realizam controles visuais.

Seção VI - Áreas de Controle de Qualidade

Art. 135. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção.

Parágrafo único. As áreas em que são empregados ensaios biológicos, microbiológicos ou de radioisótopos devem ser separadas umas das outras.

Art. 136. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser adequados às operações que se destinam.

§ 1º Deve existir espaço suficiente para evitar misturas e contaminação cruzada.
§ 2º Deve haver espaço para armazenamento adequado de amostras, padrões de referência (se necessário, com refrigeração), solventes, reagentes e registros.

Art. 137. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos, biológicos ou com radioisótopos devem ser independentes e separadas e contar com instalações independentes, especialmente o sistema de ar.

Art. 138. Pode ser necessária a utilização de salas separadas para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

CAPÍTULO XIII - EQUIPAMENTOS

Art. 139. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma que sejam compatíveis com as operações a serem realizadas.

Parágrafo único. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros, permitirem limpeza e manutenção adequadas, de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira, sujeira e evitar efeito negativo na qualidade dos produtos.

Art. 140. Os equipamentos devem ser instalados de forma a minimizar qualquer risco de erro ou contaminação.

Art. 141. A tubulação fixa deve ser claramente identificada, conforme legislação vigente, para indicar o conteúdo e, quando aplicável, a direção do fluxo.

Art. 142. Todas as tubulações e dispositivos devem ser adequadamente identificados e deve-se dar preferência ao uso de conexões ou adaptadores não-intercambiáveis para gases e líquidos perigosos.

Art. 143. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem possuir a faixa de trabalho e a precisão requeridas, devendo ser periodicamente calibrados.

Art. 144. Os equipamentos de produção devem ser limpos, conforme procedimentos de limpeza aprovados e validados, quando couber.

Art. 145. Os equipamentos e instrumentos analíticos devem ser adequados aos métodos realizados.

Art. 146. Os equipamentos de lavagem, limpeza e secagem devem ser escolhidos e utilizados de forma a não representar uma fonte de contaminação.

Art. 147. Os equipamentos utilizados na produção não devem apresentar quaisquer riscos para os produtos.

Parágrafo único. As partes destes equipamentos em contato direto com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a interferir na qualidade do produto.

Art. 148. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção e do controle de qualidade.

Parágrafo único. Quando não for possível, o equipamento em desuso ou com defeito deve estar devidamente identificado para evitar seu uso.

Art. 149. Equipamentos fechados devem ser utilizados sempre que apropriado.

Parágrafo único. Quando são utilizados equipamentos abertos, ou quando são abertos durante qualquer operação, devem ser tomadas precauções para minimizar a contaminação.

Art. 150. Os equipamentos não dedicados devem ser limpos de acordo com procedimentos de limpeza validados para evitar a contaminação cruzada.

Art. 151. No caso de equipamentos dedicados, devem ser utilizados procedimentos de limpeza validados, considerando resíduos de agentes de limpeza, contaminação microbológica e produtos de degradação, quando aplicável.

Art. 152. Devem ser mantidos os desenhos atualizados dos equipamentos e dos sistemas de suporte críticos.

CAPÍTULO XIV - MATERIAIS

Art. 153. Estão incluídos no conceito de materiais as matérias- primas, os materiais de embalagem, os gases, os solventes, os materiais auxiliares ao processo, os reagentes e os materiais de rotulagem.

Seção I - Geral

Art. 154. Nenhum material utilizado em operações tais como limpeza, lubrificação de equipamentos e controle de pragas deve entrar em contato direto com o produto.

Parágrafo único. Os materiais devem ser de qualidade apropriada a fim de minimizar os riscos à saúde.

Art. 155. Todos os materiais de entrada e os produtos terminados devem ser colocados em quarentena imediatamente após o recebimento ou produção, até que sejam liberados para uso ou comercialização.

Art. 156. Todos os materiais e produtos devem ser armazenados nas condições apropriadas estabelecidas pelo fabricante, de forma ordenada para permitir a segregação de lotes e rotação do estoque, obedecendo à regra primeiro que expira, primeiro que sai.

Art. 157. A água utilizada na fabricação de produtos farmacêuticos deve ser adequada para o uso a que se pretende.

Seção II - Matérias-Primas

Art. 158. A aquisição de matérias-primas deve ser realizada por uma equipe qualificada e treinada.

Art. 159. As matérias-primas devem ser adquiridas somente de fornecedores aprovados pela empresa, preferencialmente, diretamente do produtor.

§ 1º As especificações estabelecidas pelo fabricante relativas às matérias-primas devem ser discutidas com os fornecedores.

§ 2º Todos os aspectos da produção e do controle das matérias- primas, o processo de aquisição, o manuseio, a rotulagem e as exigências referentes à embalagem, assim como os procedimentos de reclamação e reprovação, devem ser discutidos entre o fabricante e os fornecedores.

Art. 160. Para cada entrega, os recipientes devem ser verificados no mínimo quanto à integridade da embalagem e do lacre, bem como quanto à correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos dos fornecedores.

Art. 161. Todos os materiais recebidos devem ser verificados de forma que seja assegurado que a entrega esteja em conformidade com o pedido.

§ 1º Os recipientes devem ser limpos e rotulados com as informações necessárias.

§ 2º Quando forem utilizados rótulos de identificação interna, esses devem ser anexados aos recipientes de forma que as informações originais sejam mantidas.

Art. 162. As avarias nos recipientes ou quaisquer outros problemas que possam afetar a qualidade da matéria-prima devem ser registrados, relatados ao departamento de controle de qualidade e investigados.

Art. 163. Se uma entrega de material contiver diferentes lotes, cada lote deve ser individualmente amostrado, analisado e liberado.

Art. 164. As matérias-primas colocadas na área de armazenamento devem estar adequadamente identificadas.

§ 1º Os rótulos devem conter, pelo menos, as seguintes informações:

- I - nome da matéria-prima e o respectivo código interno de referência, quando aplicável;
- II - nome do fabricante e respectivo número de lote;
- III - quando aplicável, número do lote atribuído pelo fornecedor e o número do lote dado pela empresa no momento do recebimento;
- IV - situação da matéria-prima no armazenamento (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado, devolvido); e
- V - data de fabricação, data de reteste ou prazo de validade e quando aplicável, a data de reanálise.

§ 2º É permitida a identificação por sistema eletrônico validado. Neste caso, não é necessário constar no rótulo todas as informações acima descritas.

Art. 165. Deve haver procedimentos ou medidas adequadas para assegurar a identidade do conteúdo de cada recipiente de matéria-prima.

Parágrafo único. Os recipientes dos quais tenham sido retiradas amostras devem ser identificados.

Art. 166. Somente as matérias-primas liberadas pelo departamento de controle de qualidade e que estejam dentro do prazo previsto para sua utilização devem ser utilizadas.

Art. 167. As matérias-primas devem ser manuseadas somente por funcionários designados, de acordo com procedimentos escritos.

Parágrafo único. As matérias-primas devem ser cuidadosamente pesadas ou medidas, em recipientes limpos e corretamente identificados.

Art. 168. As matérias-primas pesadas ou medidas, assim como seus respectivos pesos ou volumes, devem ser conferidas por outro funcionário ou sistema automatizado de conferência, devendo ser mantidos os registros.

Art. 169. As matérias-primas pesadas ou medidas para cada lote de produção devem ser mantidas juntas e visivelmente identificadas como tal.

Seção III - Material de Embalagem

Art. 170. A aquisição, o manuseio e o controle de qualidade dos materiais de embalagem primários, secundários e de materiais impressos devem ser realizados da mesma forma que para as matérias-primas.

Art. 171. Os materiais de embalagem impressos devem ser armazenados em condições seguras de modo a excluir a possibilidade de acesso não autorizado.

§ 1º Rótulos em bobinas devem ser utilizados sempre que possível.
§ 2º Rótulos fracionados e outros materiais impressos soltos devem ser armazenados e transportados em recipientes fechados e separados de forma a evitar misturas.
§ 3º Os materiais de embalagem devem ser enviados para produção apenas por pessoal designado, seguindo procedimento aprovado e documentado.

Art. 172. Cada lote de material de embalagem, incluindo material impresso, deve receber um número específico de referência ou marca de identificação.

Art. 173. Os materiais impressos, embalagens primárias ou secundárias desatualizados e obsoletos devem ser destruídos e esse procedimento deve ser registrado.

Art. 174. Todos os produtos e materiais de embalagem a serem utilizados devem ser verificados no ato da entrega ao departamento de embalagem em relação à quantidade, identidade e conformidade com as instruções de embalagem.

Seção IV - Produtos Intermediários e a Granel

Art. 175. Os produtos intermediários e os produtos a granel devem ser mantidos sob condições específicas determinadas para cada produto.

Art. 176. Os produtos intermediários e os produtos a granel adquiridos, devem ser manuseados no recebimento como se fossem matérias-primas.

Seção V - Produtos Terminados

Art. 177. Os produtos terminados devem ser mantidos em quarentena até sua liberação final.

Parágrafo único. Após a liberação, os produtos terminados devem ser armazenados como estoque disponível, de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante.

Seção VI - Materiais Reprovados, Recuperados e Reprocessados

Art. 178. Os materiais e os produtos reprovados devem ser identificados como tal e armazenados separadamente, em áreas restritas.

Parágrafo único. Tais materiais e produtos podem ser devolvidos aos fornecedores ou, quando aplicável, reprocessados ou destruídos dentro de um prazo justificável e a ação adotada deve ser aprovada por pessoa designada.

Art. 179. O reprocesso ou recuperação de produtos reprovados deve ser excepcional.

§ 1º O reprocesso ou recuperação é permitido apenas se a qualidade do produto final não for afetada, as suas especificações forem atendidas e ainda se for realizado em consonância com um procedimento definido e autorizado após avaliação dos riscos envolvidos.

§ 2º Deve ser mantido registro do reprocesso ou da recuperação.

§ 3º Um lote reprocessado ou recuperado deve receber um novo número de lote.

Art. 180. A introdução de lotes anteriores ou parte desses, em conformidade com a qualidade exigida, em um lote do mesmo produto em uma etapa definida da fabricação deve ser autorizada previamente.

§ 1º Essa recuperação deve ser feita de acordo com um procedimento definido, após a avaliação dos riscos envolvidos, incluindo qualquer efeito possível sobre o prazo de validade.

§ 2º A recuperação deve ser registrada.

Art. 181. A necessidade de testes adicionais de qualquer produto terminado que tenha sido reprocessado, ou que tenha sofrido incorporação, deve ser considerada pelo Controle de Qualidade.

Seção VII - Produtos Recolhidos

Art. 182. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados separadamente em uma área segura até que haja uma decisão sobre seu destino.

Parágrafo único. A decisão deve ser tomada o mais rápido possível e em conformidade com a legislação específica sobre recolhimento de medicamentos.

Seção VIII - Produtos Devolvidos

Art. 183. Os produtos devolvidos devem ser destruídos, a menos que seja possível assegurar que sua qualidade continua satisfatória; nesses casos, podem ser considerados para revenda, nova rotulagem, ou medidas alternativas somente após avaliação crítica realizada pela área da qualidade, conforme procedimento escrito.

§ 1º Devem ser considerados na avaliação, a natureza do produto, quaisquer condições especiais de armazenamento, sua condição e histórico, bem como o tempo decorrido desde sua expedição.

§ 2º Em caso de dúvida sobre a qualidade, os produtos devolvidos não devem ser considerados adequados para nova expedição ou reutilização.

§ 3º Qualquer medida tomada deve ser registrada.

Seção IX - Reagentes e Meios de Cultura

Art. 184. Deve haver registros para o recebimento e a preparação de reagentes e meios de cultura.

Art. 185. Os reagentes preparados devem ser elaborados de acordo com procedimentos escritos, apropriadamente rotulados e mantidos os registros da preparação.

§ 1º O rótulo deve indicar a concentração, a data de preparo, o fator de padronização, o prazo de validade, a data da próxima padronização e as condições de armazenamento.

§ 2º O rótulo deve ser assinado e datado pela pessoa que preparou o reagente.

Art. 186. Devem ser feitos controles positivos, assim como negativos, para que seja verificada a adequação dos meios de cultura.

Parágrafo único. O tamanho do inóculo utilizado nos controles positivos deve ser apropriado à sensibilidade exigida.

Seção X - Padrões de Referência

Art. 187. Devem ser utilizados padrões de referência oficiais, sempre que existirem.

Parágrafo único. Na ausência desses, devem ser utilizados padrões de referência devidamente caracterizados.

Art. 188. Um padrão de referência não adquirido de uma farmacopéia reconhecida deve ser do mais elevado grau de pureza possível de ser obtido e cuidadosamente caracterizado a fim de garantir sua identidade, teor, qualidade, pureza e potência.

§ 1º Os procedimentos analíticos qualitativos e quantitativos empregados para caracterizar um padrão de referência devem ser mais extensos do que os utilizados para controlar a identidade, teor, qualidade, pureza e potência do fármaco ou medicamento.

§ 2º Os procedimentos analíticos utilizados para caracterizar um padrão de referência não devem se basear apenas em testes de comparação a um padrão de referência anteriormente caracterizado.

§ 3º A documentação de caracterização deve estar disponível e ser mantida sob a responsabilidade de uma pessoa designada.

Art. 189. Os padrões de referência oficiais devem ser utilizados somente para o propósito descrito na respectiva monografia.

Art. 190. Os padrões de referência devem ser armazenados de acordo com as recomendações do fabricante.

Parágrafo único. Devem ser seguidas as recomendações do fabricante quanto à correta utilização, incluindo o pré-tratamento (dessecação, correção de teor etc.) dessas substâncias.

Art. 191. Todos os padrões secundários ou de trabalho devem ser padronizados em relação a um padrão de referência.

Art. 192. Caso necessário, devem ser realizadas verificações apropriadas em intervalos regulares com a finalidade de assegurar a padronização dos padrões secundários.

Art. 193. Todos os padrões de referência devem ser armazenados e utilizados de forma que não afetem negativamente a sua qualidade.

Seção XI - Materiais Residuais

Art. 194. Devem ser tomadas providências quanto à guarda apropriada e segura dos materiais residuais a serem eliminados.

Parágrafo único. As substâncias tóxicas e materiais inflamáveis devem ser guardados em locais de acesso restrito, conforme exigido pela legislação vigente.

Art. 195. O material residual deve ser coletado em recipientes adequados, mantido em local específico e eliminado de forma segura em intervalos regulares e freqüentes, de acordo com as normas sanitárias.

Parágrafo único. O material residual não deve ser acumulado.

Seção XII - Materiais Diversos

Art. 196. Não deve ser permitido que os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes contaminem os equipamentos, as matérias-primas, os materiais de embalagem, os materiais em processo ou os produtos terminados.

CAPÍTULO XV - DOCUMENTAÇÃO

Art. 197. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e deve estar relacionada com todos os aspectos das BPF.

§ 1º A documentação tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e os métodos de fabricação e controle, a fim de assegurar que todo pessoal envolvido na fabricação saiba decidir o que fazer e quando fazê-lo.

§ 2º A documentação tem a finalidade de garantir que a pessoa designada tenha todas as informações necessárias para decidir acerca da liberação de determinado lote de medicamento para venda, possibilitar um rastreamento que permita a investigação da história de qualquer lote sob suspeita de desvio da qualidade e assegurar a disponibilidade dos dados necessários para validação, revisão e análise estatística.

§ 3º Todos os documentos devem estar facilmente disponíveis, reunidos em uma única pasta ou separados.

Seção I - Geral

Art. 198. Os documentos devem ser redigidos, revisados, aprovados e distribuídos somente a pessoas designadas.

Parágrafo único. Devem atender a todas as etapas de fabricação autorizadas pelo registro.

Art. 199. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pela pessoa designada.

Parágrafo único. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização e aprovação prévias.

Art. 200. O conteúdo dos documentos não pode ser ambíguo.

§ 1º O título, a natureza e o seu objetivo devem ser apresentados de forma clara, precisa e correta.

§ 2º Deve ser disposto de forma ordenada e ser de fácil verificação.

§ 3º Os documentos reproduzidos devem ser legíveis e ter garantida a sua fidelidade em relação ao original.

Art. 201. Os documentos devem ser regularmente revisados e atualizados.

§ 1º Quando determinado documento for revisado, deve haver um sistema que impeça o uso inadvertido da versão obsoleto.

§ 2º Os documentos obsoletos devem ser mantidos por um período específico de tempo definido em procedimento.

Art. 202. Quando os documentos exigirem a entrada de dados, estes devem ser claros, legíveis e indeléveis.

Parágrafo único. Deve ser deixado espaço suficiente para cada entrada de dados.

Art. 203. Toda alteração efetuada em qualquer documento deve ser assinada, datada e possibilitar a leitura da informação original.

Parágrafo único. Quando for o caso, deve ser registrado o motivo da alteração.

Art. 204. Deve ser mantido registro de todas as ações efetuadas de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação de medicamentos possam ser rastreadas.

Parágrafo único. Todos os registros devem ser retidos por, pelo menos, um ano após o vencimento do prazo de validade do produto terminado.

Art. 205. Os dados podem ser registrados por meio de sistema de processamento eletrônico, por meios fotográficos ou outros meios confiáveis.

§ 1º As fórmulas mestras/fórmulas padrão e os Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao sistema em uso devem estar disponíveis e a exatidão dos dados registrados deve ser verificada.

§ 2º Se o registro dos dados for feito por meio de processamento eletrônico, somente pessoas designadas podem modificar os dados contidos nos computadores.

§ 3º Deve haver registro das alterações realizadas.

§ 4º O acesso aos computadores deve ser restrito por senhas ou outros meios.

§ 5º A entrada de dados considerados críticos, quando inserida manualmente em um sistema, deve ser conferida por outra pessoa designada.

§ 6º Os registros eletrônicos dos dados dos lotes devem ser protegidos por meio de cópias em fita magnética, microfilme, impressão em papel ou outros meios.
§ 7º Durante o período de retenção, os dados devem estar prontamente disponíveis.

Seção II - Rótulos

Art. 206. A identificação afixada nos recipientes, nos equipamentos, nas instalações e nos produtos deve ser clara, sem ambigüidade e em formato aprovado pela empresa, contendo os dados necessários.

Parágrafo único. Podem ser utilizadas além do texto, cores diferenciadas que indiquem sua condição (em quarentena, aprovado, reprovado, limpo, dentre outras).

Art. 207. Todos os produtos terminados devem ser identificados, conforme legislação vigente.

Art. 208. Os rótulos dos padrões de referência e documentos que os acompanham devem indicar a concentração, a data de fabricação, a data em que o lacre foi aberto, as condições de armazenamento e, quando aplicável, o prazo de validade e o número de controle.

Seção III - Especificações e Ensaio de Controle de Qualidade

Art. 209. Os métodos de controle de qualidade devem ser validados antes de serem adotados na rotina, levando-se em consideração as instalações e os equipamentos disponíveis.

Parágrafo único. Os métodos analíticos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.

Art. 210. Todas as especificações de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados devem estar devidamente autorizadas, assinadas e datadas, bem como mantidas pelo Controle de Qualidade ou Garantia da Qualidade.

Art. 211. Devem ser realizados ensaios nos produtos intermediários e no produto a granel, quando couber.

Parágrafo único. Devem também existir especificações relacionadas à água, aos solventes e aos reagentes (ácidos e bases) utilizados na produção.

Art. 212. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações para que sejam atualizadas conforme as novas edições da farmacopéia nacional ou outros compêndios oficiais.

Art. 213. As farmacopéias, os padrões de referência, as referências de espectrometria e outros materiais de referência necessários devem estar à disposição no laboratório de controle de qualidade.

Seção IV - Especificações para Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

Art. 214. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos devem possuir uma descrição, incluindo no mínimo:

- I - código interno de referência e nome conforme DCB, se houver;
- II - referência da monografia farmacopéica, se houver; e
- III - requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação.

§ 1º Dependendo da prática adotada pela empresa, podem ser adicionados outros dados às especificações, tais como:

- I - identificação do fornecedor e do produtor original dos materiais;
- II - amostra do material impresso;
- III - orientações sobre a amostragem, os testes de qualidade e as referências utilizada nos procedimentos de controle;
- IV - condições de armazenamento e as precauções; e
- V - período máximo de armazenamento antes que seja realizada nova análise.

§ 2º Os materiais de embalagem devem atender às especificações dando ênfase a sua compatibilidade com os medicamentos.

§ 3º O material deve ser examinado em relação à presença de defeitos e marcas de identificação corretas.

Art. 215. Os documentos com a descrição dos procedimentos de ensaio de controle devem indicar a frequência de execução de ensaios de cada matéria-prima, conforme determinado por sua estabilidade.

Seção V - Especificações para Produtos Intermediários e a Granel

Art. 216. As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários forem utilizados na avaliação do produto final.

Parágrafo único. Essas especificações devem ser compatíveis com as especificações relativas às matérias-primas ou aos produtos terminados.

Seção VI - Especificações para Produtos Terminados

Art. 217. As especificações para produtos terminados devem incluir:

- I - nome genérico do produto e marca ou denominação comercial, quando for o caso;
- II - nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s) com suas respectivas DCB;
- III - fórmula ou referência à mesma;
- IV - forma farmacêutica e detalhes de embalagem;
- V - referências utilizadas na amostragem e nos ensaios de controle;
- VI - requisitos qualitativos e quantitativos, com os respectivos limites de aceitação;

VII - condições e precauções a serem tomadas no armazenamento, quando for o caso; e
VIII - prazo de validade.

Seção VII - Fórmula Mestra/Padrão

Art. 218. Deve existir uma fórmula mestra/padrão autorizada para cada produto e tamanho de lote a ser fabricado.

Art. 219. A fórmula mestra/padrão deve incluir:

- I - o nome do produto com o código de referência relativo à sua especificação;
- II - descrição da forma farmacêutica, concentração do produto e tamanho do lote;
- III - lista de todas as matérias-primas a serem utilizadas (com suas respectivas DCB); com a quantidade utilizada de cada uma, usando o nome genérico e referência que são exclusivos para cada material. Deve ser feita menção a qualquer substância que possa desaparecer no decorrer do processo;
- IV - declaração do rendimento final esperado, com os limites aceitáveis, e dos rendimentos intermediários, quando for o caso; V - indicação do local de processamento e dos equipamentos a serem utilizados;
- VI - os métodos (ou referência a eles) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como limpeza (especialmente após mudança de produto), montagem, calibração e esterilização;
- VII - instruções detalhadas das etapas a serem seguidas na produção (verificação dos materiais, pré-tratamentos, a seqüência da adição de materiais, tempos de mistura, temperaturas etc.);
- VIII - instruções relativas a quaisquer controles em processo com seus limites de aceitação;
- IX - exigências relativas ao acondicionamento dos produtos, inclusive sobre o recipiente, a rotulagem e quaisquer condições especiais de armazenamento; e
- X - quaisquer precauções especiais a serem observadas.

Seção VIII - Instruções de Embalagem

Art. 220. Deve haver instruções autorizadas quanto ao processo de embalagem, relativas a cada produto e ao tamanho e tipo de embalagem.

§ 1º As instruções devem incluir os seguintes dados:

- I - o nome do produto;
- II - descrição de sua forma farmacêutica, sua concentração e via de administração, quando for o caso;
- III - tamanho da embalagem, expresso em número, peso ou volume do produto contido no recipiente final;
- IV - listagem completa de todo material de embalagem necessário para um tamanho de lote padrão, incluindo as quantidades, os tamanhos e os tipos, com o código ou número de referência relativo às especificações de cada material;
- V - amostra ou reprodução dos materiais utilizados no processo de embalagem, indicando o local onde o número do lote do produto e sua data de vencimento devem ser impressos ou gravados;
- VI - precauções especiais, tais como a verificação dos equipamentos e da área onde se realizará a embalagem, a fim de garantir a ausência de materiais impressos de produtos anteriores nas linhas de embalagem;
- VII - descrição das operações de embalagem e dos equipamentos a serem utilizados; e

VIII - detalhes dos controles em processo, juntamente com as instruções para a amostragem e os critérios de aceitação.

Seção IX - Registros de Produção de Lotes

Art. 221. Devem ser mantidos registros da produção de cada lote.

Parágrafo único. Os registros devem se basear na fórmula mestra/padrão aprovada e em uso, evitando erros de transcrição.

Art. 222. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como se os documentos e materiais necessários para o processo planejado estão disponíveis.

§ 1º Deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso.
§ 2º Tais verificações devem ser registradas.

Art. 223. Durante o processo de produção, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.

§ 1º Os registros da execução de tais etapas devem ser devidamente datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área.
§ 2º Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- I - nome do produto;
- II - número do lote que estiver sendo fabricado;
- III - datas e horários de início e término das principais etapas intermediárias de produção;
- IV - nome da pessoa responsável por cada etapa da produção;
- V - identificação do(s) operador(es) das diferentes etapas de produção e, quando apropriado, da (s) pessoa (s) que verifica (m) cada uma dessas operações;
- VI - número dos lotes e/ou o número de controle analítico e a quantidade de cada matéria-prima utilizada, incluindo o número de lote e a quantidade de qualquer material recuperado ou reprocessado que tenha sido adicionado;
- VII - qualquer operação ou evento relevante observado na produção e os principais equipamentos utilizados;
- VIII - controles em processo realizados, a identificação da (s) pessoa (s) que os tenha (m) executado e os resultados obtidos;
- IX - quantidades obtidas de produto nas diferentes etapas da produção (rendimento), juntamente com os comentários ou explicações sobre qualquer desvio significativo do rendimento esperado; e
- X - observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.

Seção X - Registros de Embalagem de Lotes

Art. 224. Devem ser mantidos registros da embalagem de cada lote ou parte de lote, de acordo com as instruções de embalagem.

Parágrafo único. Os registros devem ser preparados de forma a evitar erros de transcrição.

Art. 225. Antes do início de qualquer operação de embalagem, deve ser verificado se os equipamentos e a estação de trabalho estão livres de produtos anteriores, documentos ou materiais não exigidos para as operações de embalagem planejadas, e que o equipamento está limpo e adequado para uso.

Parágrafo único. Tais verificações devem ser registradas.

Art. 226. Durante o processo de embalagem, todas as etapas desenvolvidas devem ser registradas, contemplando o tempo inicial e o final de execução de cada operação.

§ 1º Os registros da execução de cada etapa devem ser datados pelos executores, claramente identificados por assinatura ou senha eletrônica e ratificados pelo supervisor da área.

§ 2º Os registros dos lotes de produção devem conter pelo menos as seguintes informações:

- I - o nome do produto, o número do lote e a quantidade de produto a granel a ser embalado, bem como o número do lote e a quantidade planejada de produto terminado que será obtida, a quantidade realmente obtida e a reconciliação;
- II - a(s) data(s) e o(s) horário(s) das operações de embalagem;
- III - o nome da pessoa responsável pela realização da operação de embalagem;
- IV - a identificação dos operadores nas etapas principais;
- V - verificações feitas quanto à identificação e à conformidade com as instruções para embalagem, incluindo os resultados dos controles em processo;
- VI - detalhes das operações de embalagem realizadas, incluindo referências aos equipamentos, às linhas de embalagem utilizadas e, quando necessário, as instruções e registros relativos ao armazenamento de produtos não embalados;
- VII - amostras dos materiais de embalagem impressos utilizados, incluindo amostras contendo a aprovação para a impressão e verificação regular (quando apropriado), contendo o número de lote, a data de fabricação, o prazo de validade e qualquer impressão adicional;
- VIII - observações sobre quaisquer problemas especiais, incluindo detalhes acerca de qualquer desvio das instruções de embalagem, com autorização por escrito da pessoa designada;
- IX - as quantidades de todos os materiais de embalagem impressos com o número de referência ou identificação, e produtos a granel entregues para serem embalados; e
- X - as quantidades de todos os materiais utilizados, destruídos ou devolvidos ao estoque e a quantidade obtida do produto, a fim de que possa ser feita uma reconciliação correta.

Seção XI - Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e Registros

Art. 227. Os Procedimentos Operacionais Padrão e os registros associados a possíveis ações adotadas, quando apropriado, relacionadas aos resultados obtidos devem estar disponíveis quanto a:

- I - montagem e qualificação de equipamentos;
- II - aparato analítico e calibração;
- III - manutenção, limpeza e sanitização;
- IV - pessoal, incluindo qualificação, treinamento, uniformes e higiene;
- V - monitoramento ambiental;
- VI - controle de pragas;
- VII - reclamações;

- VIII - recolhimentos; e
- IX - devoluções.

Art. 228. Deve haver Procedimentos Operacionais Padrão e registros para o recebimento de matéria-prima e de materiais de embalagem primário e material impresso.

Art. 229. Os registros dos recebimentos devem incluir, no mínimo:

- I - nome do material descrito na nota de entrega e nos recipientes;
- II - denominação interna e/ou código do material;
- III - a data do recebimento;
- IV - o nome do fornecedor e do nome do fabricante;
- V - o lote ou número de referência do fabricante;
- VI - a quantidade total e o número de recipientes recebidos;II - o número atribuído ao lote após o recebimento; e
- VIII - qualquer comentário relevante (por exemplo, o estado dos recipientes).

Art. 230. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para a identificação interna dos produtos armazenados em quarentena e liberados (matérias-primas, materiais de embalagem e outros materiais).

Art. 231. Os Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis para cada instrumento e equipamento (por exemplo, utilização, calibração, limpeza, manutenção) e colocados próximos aos equipamentos.

Art. 232. Deve haver Procedimento Operacional Padrão para amostragem e ser definida a área responsável e as pessoas designadas pela coleta de amostras.

Art. 233. As instruções de amostragem devem incluir:

- I - o método e o plano de amostragem;
- II - os equipamentos a serem utilizados;
- III - quaisquer precauções a serem observadas para evitar contaminação do material ou qualquer comprometimento em sua qualidade;
- IV - a(s) quantidade(s) da(s) amostra(s) a ser (em) coletadas(s);
- V - instruções para qualquer subdivisão necessária da amostra;
- VI - tipo de recipiente a ser utilizado no acondicionamento das amostras, rotulagem, bem como se o procedimento de amostragem deve ser realizado em condições assépticas ou não; e
- VII - quaisquer precauções a serem observadas, principalmente quanto à amostragem de material estéril ou nocivo.

Art. 234. Deve haver um Procedimento Operacional Padrão descrevendo os detalhes do sistema de numeração dos lotes, com o objetivo de assegurar que cada lote de produto intermediário, a granel ou terminado seja identificado com um número de lote específico.

Art. 235. O Procedimento Operacional Padrão que trata da numeração de lotes deve assegurar a rastreabilidade durante todas as etapas de produção, incluindo embalagem.

Art. 236. O Procedimento Operacional Padrão para numeração de lotes deve assegurar que os números de lotes não serão usados de forma repetida, o que também se aplica ao reprocessamento.

Parágrafo único. A atribuição de um número de lote deve ser imediatamente registrada.

Art. 237. Deve haver procedimentos escritos relativos aos ensaios de controle realizados nos materiais e nos produtos, nas diferentes etapas de fabricação, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados.

Parágrafo único. Os ensaios realizados devem ser registrados.

Art. 238. Os registros de análises devem incluir ao menos os seguintes dados:

- I - o nome do material ou produto e, quando aplicável, a forma farmacêutica;
- II - o número do lote e, quando apropriado, o fabricante e/ou fornecedor;
- III - referências às especificações relevantes e procedimentos de testes;
- IV - os resultados dos ensaios, incluindo observações e cálculos, bem como referência a quaisquer especificações (limites);
- V - data(s) e número(s) de referência do(s) ensaio(s);
- VI - identificação das pessoas que tenham realizado os ensaios;
- VII - identificação das pessoas que tenham conferido os ensaios e os cálculos; e
- VIII - declaração de aprovação ou reprovação (ou outra decisão), datada e assinada por pessoa designada.

Art. 239. Devem estar disponíveis procedimentos escritos quanto à aprovação ou reprovação de materiais e produtos e, particularmente, quanto à liberação para venda do produto terminado por pessoa designada.

Art. 240. Devem ser mantidos registros da distribuição de cada lote de um produto de forma a, por exemplo, facilitar o recolhimento do lote, se necessário.

Art. 241. Devem ser mantidos registros para equipamentos principais e críticos, tais como qualificação, calibração, manutenção, limpeza ou reparos, incluindo data e identificação das pessoas que realizaram essas operações.

Art. 242. Os registros do uso dos equipamentos e das áreas onde os produtos estiverem sendo processados devem ser feitos em ordem cronológica.

Art. 243. Deve haver procedimentos escritos atribuindo responsabilidade pela limpeza e pela sanitização, e descrevendo em detalhes frequência, métodos, equipamentos e materiais de limpeza a serem utilizados, bem como instalações e equipamentos a serem limpos.

Art. 244. Devem estar disponíveis procedimentos para sistemas computadorizados definindo regras de segurança (usuários/senhas), manutenção de sistemas e infra-estrutura informática, gerenciamento de desvios em tecnologia da informação, recuperação de dados e backup.

CAPÍTULO XVI - BOAS PRÁTICAS DE PRODUÇÃO

Art. 245. As operações de produção devem seguir Procedimentos Operacionais Padrão escritos, claramente definidos, aprovados e em conformidade com o registro aprovado, com o objetivo de obter produtos que estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

Seção I - Geral

Art. 246. Todo o manuseio de materiais e produtos, tais como recebimento e limpeza, quarentena, amostragem, armazenagem, rotulagem, dispensação, processamento, embalagem e distribuição, deve ser feito de acordo com procedimentos ou instruções escritas e, quando necessário, registrado.

Art. 247. Qualquer desvio das instruções ou dos procedimentos deve ser evitado.

Parágrafo único. Caso ocorram, os desvios devem ser autorizados e aprovados por escrito por pessoa designada pela Garantia da Qualidade, com a participação do Controle de Qualidade, quando aplicável.

Art. 248. Devem ser realizadas verificações sobre rendimentos e reconciliação de quantidades para assegurar que não haja discrepâncias fora dos limites aceitáveis.

Art. 249. As operações com produtos distintos não devem ser realizadas simultaneamente ou consecutivamente na mesma sala ou área, a menos que não haja risco de mistura ou contaminação cruzada.

Art. 250. Durante o processamento, todos os materiais, recipientes com granel, equipamentos e as salas e linhas de embalagem utilizadas devem ser identificadas com a indicação do produto ou material processado, sua concentração (quando aplicável) e o número do lote.

§ 1º A indicação deve mencionar a etapa de produção.
§ 2º Quando aplicável, deve ser registrado também o nome do produto processado anteriormente.

Art. 251. O acesso às instalações de produção deve ser restrito ao pessoal autorizado.

Art. 252. Os produtos não farmacêuticos e os não sujeitos à vigilância sanitária não devem ser produzidos em áreas ou com equipamentos destinados à produção de medicamentos.

Art. 253. Os controles em processo não devem representar qualquer risco à qualidade do produto, nem riscos de contaminação cruzada ou mistura.

Seção II - Prevenção de Contaminação Cruzada e Contaminação Microbiana durante a Produção

Art. 254. Quando são usados materiais e produtos em pó na produção, devem ser tomadas precauções especiais para evitar a geração e disseminação de pós.

Parágrafo único. Devem ser tomadas providências para o controle apropriado do ar (por exemplo, insuflamento e exaustão de ar dentro das especificações previamente estabelecidas).

Art. 255. A contaminação de uma matéria-prima ou de determinado produto por outro material ou produto deve ser evitada.

§ 1º O risco de contaminação cruzada acidental decorre da liberação descontrolada de pós, gases, vapores, aerossóis, ou organismos provenientes dos materiais e produtos em processo, de resíduos nos equipamentos, da introdução de insetos, da roupa dos operadores, de sua pele etc.

§ 2º A significância do risco varia com o tipo de contaminante e com o produto que foi contaminado.

§ 3º Dentre os contaminantes mais perigosos estão os materiais altamente sensibilizantes (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos e demais derivados beta-lactâmicos), os preparados biológicos com organismos vivos, certos hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos.

§ 4º Atenção especial também deve ser dada a produtos cuja contaminação pode ocasionar maiores danos aos usuários, como aqueles administrados por via parenteral ou aplicados em ferimentos abertos, produtos administrados em grandes doses e/ou por longos períodos de tempo.

Art. 256. A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada por meio de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

I - produção em áreas exclusivas e fechadas (ex. as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenêmicos, os demais derivados beta-lactâmicos, os preparados biológicos com organismos vivos, determinados hormônios, substâncias citotóxicas e outros materiais altamente ativos);

II - produção em campanha (separação por tempo) seguida por limpeza apropriada de acordo com um procedimento validado.

Para os produtos elencados na alínea(a), o princípio do trabalho em campanha somente é aplicável em casos excepcionais como sinistros ou situações de emergência;

III - utilização de antecâmaras, diferenciais de pressão e insuflamento de ar e sistemas de exaustão;

IV - redução do risco de contaminação causado pela recirculação ou reentrada de ar não tratado ou tratado de forma insuficiente;

V - uso de vestimentas de proteção onde os produtos ou materiais são manipulados;

VI - utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;

VII - utilização de "sistema fechado" de produção;

VIII - ensaios de resíduos; e

IX - utilização de rótulos em equipamentos que indiquem o estado de limpeza.

Art. 257. Deve ser verificada periodicamente a eficácia das medidas adotadas para prevenir a contaminação cruzada.

Parágrafo único. Essa verificação deve ser feita em conformidade com Procedimentos Operacionais Padrão.

Art. 258. As áreas de produção onde estiverem sendo processados produtos susceptíveis à contaminação por microrganismos devem ser monitoradas periodicamente, por exemplo,

monitoramento microbiológico e de material particulado, quando apropriado.

Seção III - Operações de Produção

Art. 259. Antes do início de qualquer operação de produção devem ser adotadas as providências necessárias para que as áreas de trabalho e os equipamentos estejam limpos e livres de qualquer matéria-prima, produtos, resíduos de produtos, rótulos ou documentos que não sejam necessários para a nova operação a ser iniciada.

Art. 260. Todos os controles em processo e controles ambientais devem ser realizados e registrados.

Art. 261. Devem ser instituídos meios para indicar falhas nos equipamentos ou utilidades.

Parágrafo único. Os equipamentos com defeito devem ser retirados de uso até que sejam consertados.

Art. 262. Após o uso, os equipamentos de produção devem ser limpos dentro do prazo determinado, de acordo com procedimentos detalhados.

Parágrafo único. Os equipamentos limpos devem ser armazenados em local limpo e seco de forma a evitar contaminação.

Art. 263. Devem ser definidos os limites de tempo em que o equipamento e/ou recipiente pode permanecer sujo antes de ser realizado o procedimento de limpeza e após a limpeza antes de novo uso.

Parágrafo único. Os limites de tempo devem ser baseados em dados de validação.

Art. 264. Os recipientes utilizados no envase devem ser limpos antes da operação.

Parágrafo único. Deve-se ter o cuidado de evitar e de remover quaisquer contaminantes, tais como, fragmentos de vidro e partículas de metal.

Art. 265. Qualquer desvio significativo do rendimento esperado deve ser investigado e registrado.

Art. 266. Deve ser assegurado que a tubulação ou outros equipamentos utilizados para o transporte de produtos de uma área para outra estejam conectados de forma correta.

Art. 267. As tubulações utilizadas no transporte de água purificada ou água para injetáveis e, quando apropriado, outros tipos de tubulação, devem ser sanitizadas e mantidas de acordo com procedimentos escritos que determinem os limites de contaminação microbiana e as medidas a serem adotadas em caso de contaminação.

Art. 268. Os equipamentos e instrumentos utilizados nos procedimentos de medições, pesagens,

registros e controles devem ser submetidos à manutenção e à calibração a intervalos pré-estabelecidos e os registros de tais operações devem ser mantidos.

§ 1º Para assegurar um funcionamento satisfatório, os instrumentos devem ser verificados diariamente ou antes de serem utilizados para ensaios analíticos.
§ 2º As datas de calibração, manutenção e futuras calibrações devem estar claramente estabelecidas e registradas, preferencialmente em uma etiqueta anexada ao instrumento ou equipamento.

Art. 269. As operações de reparo e manutenção não devem apresentar qualquer risco à qualidade dos produtos.

Seção IV - Operações de Embalagem

Art. 270. Na programação das operações de embalagem devem existir procedimentos que minimizem a ocorrência de risco de contaminação cruzada, de misturas ou de substituições.

Parágrafo único. Produtos diferentes não devem ser embalados próximos uns aos outros, a menos que haja separação física ou um sistema alternativo que forneça garantia equivalente.

Art. 271. Antes de iniciar as operações de embalagem, devem ser tomadas medidas para assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, as máquinas de impressão e outros equipamentos estejam limpos e livres de quaisquer produtos, materiais ou documentos utilizados anteriormente e que não sejam necessários para a operação corrente.

§ 1º A liberação da linha deve ser realizada de acordo com procedimentos e lista de verificação.
§ 2º A verificação deve ser registrada.

Art. 272. O nome e o número de lote do produto em processo devem ser exibidos em cada etapa de embalagem ou na linha de embalagem.

Art. 273. As etapas de envase e de fechamento devem ser imediatamente seguidas pela etapa de rotulagem.

Parágrafo único. Se o disposto no caput não for possível, devem ser aplicados procedimentos apropriados para assegurar que não ocorram misturas ou erros de rotulagem.

Art. 274. Deve ser verificado e registrado o correto desempenho das operações de impressão realizadas separadamente ou no decorrer do processo de embalagem.

Parágrafo único. Deve ser dada maior atenção às impressões manuais, as quais devem ser conferidas em intervalos regulares.

Art. 275. A fim de se evitar mistura/troca deve ser tomado cuidado especial quando forem utilizados rótulos avulsos ou quando forem feitas grandes quantidades de impressão fora da linha de embalagem, bem como quando forem adotadas operações de embalagem manual.

§ 1º Deve-se dar preferência a rótulos de alimentação por rolos a rótulos avulsos, para evitar misturas.

§ 2º A verificação em linha de todos os rótulos por meios eletrônicos pode ser útil para evitar misturas, mas devem ser feitas verificações para garantir que quaisquer leitores eletrônicos de códigos, contadores de rótulos ou aparelhos similares estejam funcionando corretamente.

§ 3º Quando os rótulos são anexados manualmente, devem ser realizados controles em processo com maior frequência.

Art. 276. As informações impressas e gravadas em relevo nos materiais de embalagem devem ser nítidas e resistentes ao desgaste e adulteração.

Art. 277. A inspeção em linha do produto durante a embalagem deve incluir regularmente, pelo menos, as seguintes verificações:

- I - aspecto geral das embalagens;
- II - se as embalagens estão completas;
- III - se estão sendo utilizados os produtos e os materiais de embalagem corretos;
- IV - se as impressões realizadas estão corretas; e
- V - o funcionamento correto dos monitores da linha de embalagem.

Parágrafo único. As amostras retiradas na linha de embalagem para inspeção em linha não devem retornar ao processo de embalagem sem a devida avaliação.

Art. 278. Os produtos envolvidos em ocorrências anormais durante o procedimento de embalagem somente devem ser reintroduzidos após serem submetidos à inspeção, investigação e aprovação por pessoa designada.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros detalhados dessas operações.

Art. 279. Qualquer discrepância, significativa ou incomum, observada durante a reconciliação da quantidade do produto a granel, dos materiais de embalagem impressos e do número de unidades embaladas, deve ser investigada e justificada satisfatoriamente antes que o lote seja liberado.

Art. 280. Após a conclusão de cada operação, todos os materiais de embalagem codificados com o número de lote não utilizados devem ser destruídos, devendo o processo de destruição ser registrado.

Parágrafo único. Para que os materiais impressos não codificados sejam devolvidos ao estoque, devem ser seguidos procedimentos escritos.

CAPÍTULO XVII - BOAS PRÁTICAS DE CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 281. O Controle de Qualidade é responsável pelas atividades referentes à amostragem, às especificações e aos ensaios, bem como à organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que garantam que os ensaios sejam executados e que os materiais e os produtos terminados não sejam aprovados até que a sua qualidade tenha sido julgada satisfatória.

Parágrafo único. O Controle de Qualidade não deve resumir-se às operações laboratoriais, deve participar e ser envolvido em todas as decisões que possam estar relacionadas à qualidade do produto.

Art. 282. A independência do controle de qualidade em relação à produção é fundamental.

Art. 283. Cada fabricante (detentor de uma autorização de fabricação) deve possuir um departamento de Controle de Qualidade.

§ 1º O Departamento de Controle de Qualidade deve estar sob a responsabilidade de uma pessoa com qualificação e experiência apropriadas, que tenha um ou vários laboratórios de controle à sua disposição.

§ 2º Devem estar disponíveis recursos adequados para garantir que todas as atividades de controle de qualidade sejam realizadas com eficácia e confiabilidade.

§ 3º As exigências básicas para o controle de qualidade são as seguintes:

I - instalações adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados devem estar disponíveis para amostragem, inspeção e análise de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados. Quando necessário, devem existir procedimentos aprovados para o monitoramento ambiental;

II - amostras de matérias-primas, materiais de embalagem, produtos intermediários, a granel e terminados devem ser coletadas por meio de procedimentos aprovados e por pessoal qualificado pelo Controle de Qualidade;

III - devem ser realizadas qualificações e validações necessárias relacionadas ao controle de qualidade;

IV - devem ser feitos registros (manual ou por meio eletrônico) demonstrando que todos os procedimentos de amostragem, inspeção e testes foram de fato realizados e que quaisquer desvios foram devidamente registrados e investigados;

V - os produtos terminados devem possuir a composição qualitativa e quantitativa de acordo com o descrito no registro; os componentes devem ter a pureza exigida, devem estar em recipientes apropriados e devidamente rotulados;

VI - devem ser registrados os resultados das análises realizadas nos materiais e produtos intermediários, a granel e terminados;

VII - nenhum lote de produto deve ser aprovado antes da avaliação da conformidade com as especificações constantes no registro por pessoa(s) designada(s); e

VIII - devem ser retidas amostras suficientes de matérias-primas e produtos para permitir uma análise futura; o produto retido deve ser mantido em sua embalagem final, a menos que a embalagem seja excepcionalmente grande.

Art. 284. O controle de qualidade tem como outras atribuições estabelecer, validar e implementar todos os procedimentos de controle de qualidade, avaliar, manter e armazenar os padrões de referência, garantir a rotulagem correta dos reagentes, padrões e outros materiais de sua utilização, garantir que a estabilidade dos ingredientes ativos e medicamentos seja monitorada, participar da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto e participar do monitoramento ambiental.

Parágrafo único. Todas essas operações devem ser realizadas em conformidade com procedimentos escritos e, quando necessário, registradas.

Art. 285. O pessoal do controle de qualidade deve ter acesso às áreas de produção para amostragem e investigação.

Seção I - Controle de Matérias-Primas e Produtos Intermediários, a Granel e Terminados

Art. 286. Todos os ensaios devem seguir procedimentos escritos e aprovados.

Parágrafo único. Os resultados devem ser verificados pelo responsável antes que os materiais ou produtos sejam liberados ou reprovados.

Art. 287. As amostras devem ser representativas do lote do material do qual foram retiradas, segundo procedimentos escritos e aprovados.

Art. 288. A amostragem deve ser realizada de forma a evitar a ocorrência de contaminação ou outros efeitos adversos sobre a qualidade do produto amostrado.

Parágrafo único. Os recipientes amostrados devem ser identificados e cuidadosamente fechados após a amostragem.

Art. 289. Durante a amostragem deve ser tomado o cuidado de evitar contaminações ou misturas do material que está sendo amostrado.

§ 1º Todos os equipamentos utilizados na amostragem e que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos.

§ 2º Alguns materiais particularmente perigosos ou potentes requerem precauções especiais.

Art. 290. Os equipamentos utilizados na amostragem devem estar limpos e, se necessário, esterilizados e guardados separadamente dos demais equipamentos laboratoriais.

Art. 291. Cada recipiente contendo amostra deve ser identificado e conter as seguintes informações:

- I - o nome do material amostrado;
- II - o número do lote;
- III - o número do recipiente do qual a amostra foi retirada;
- IV - o número da amostra;
- V - a assinatura da pessoa responsável pela coleta; e
- VI - a data da amostragem.

Art. 292. Os resultados fora de especificação obtidos durante os testes de materiais ou produtos devem ser investigados de acordo com um procedimento aprovado.

Parágrafo único. As investigações devem ser concluídas, as medidas corretivas e preventivas adotadas e os registros mantidos.

Seção II - Ensaio Necessários Matérias-Primas e Materiais de Embalagem

Art. 293. Antes que as matérias-primas e os materiais de embalagem sejam liberados para uso, o responsável pelo Controle de Qualidade deve garantir que esses foram testados quanto à conformidade com as especificações.

Art. 294. Devem ser realizados ensaios de identificação nas amostras retiradas de todos os recipientes de matéria-prima.

Art. 295. É permitido amostrar somente uma parte dos volumes quando um procedimento de qualificação de fornecedores tenha sido estabelecido para garantir que nenhum volume de matéria-prima tenha sido incorretamente rotulado.

§ 1º A qualificação deve levar em consideração ao menos os seguintes aspectos:

- I - a natureza e a classificação do fabricante e do fornecedor e o seu grau de conformidade com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação;
- II - o sistema de garantia da qualidade do fabricante da matéria-prima;
- III - as condições sob as quais as matérias-primas são produzidas e controladas; e
- IV - a natureza da matéria-prima e do medicamento no qual será utilizada.

§ 2º Com tal qualificação, é possível a isenção do teste de identificação em amostras retiradas de cada recipiente de matéria-prima nos seguintes casos:

- I - matérias-primas oriundas de uma planta mono produtora; ou
- II - matérias-primas adquiridas diretamente do fabricante, ou em recipientes lacrados no fabricante, no qual haja um histórico confiável e sejam realizadas auditorias regulares da qualidade no sistema de garantia da qualidade do fabricante.

§ 3º A isenção prevista no parágrafo anterior não se aplica para os seguintes casos:

- I - matérias-primas fornecidas por intermediários, tais como importadores e distribuidores, quando o fabricante é desconhecido ou não auditado pelo fabricante do medicamento;
- II - matérias-primas fracionadas; e
- III - matérias-primas utilizadas para produtos parenterais.

Art. 296. Cada lote de material de embalagem impresso deve ser examinado antes do uso.

Art. 297. Em substituição à realização de testes de controle de qualidade, o fabricante pode aceitar o certificado de análise emitido pelo fornecedor, desde que a sua confiabilidade seja estabelecida por meio de avaliação periódica dos resultados apresentados e de auditorias às suas instalações, o que não exclui a necessidade da realização do teste de identificação.

§ 1º Os certificados emitidos pelo fornecedor devem ser originais e ter sua autenticidade assegurada.

§ 2º Os certificados devem conter as seguintes informações:

- I - identificação do fornecedor, assinatura do funcionário responsável;
- II - nome e número de lote do material testado;

III - descrição das especificações e dos métodos utilizados; e
IV - descrição dos resultados dos ensaios e a data em que tenham sido realizados.

Seção III - Controle em Processo

Art. 298. Devem ser mantidos registros de controle em processo, os quais devem fazer parte da documentação do lote.

Seção IV - Produtos Terminados

Art. 299. Para a liberação dos lotes deve ser assegurada a conformidade com as especificações estabelecidas mediante ensaios laboratoriais.

Art. 300. Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados.

Seção V - Amostras de Referência

Art. 301. As amostras retidas de cada lote de produto terminado devem ser mantidas por, pelo menos, 12 (doze) meses após o vencimento, exceto para Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV), que devem ser conservadas por, no mínimo, 30 (trinta) dias após o vencimento.

§ 1º Os produtos terminados devem ser mantidos em suas embalagens finais e armazenados sob as condições recomendadas.

§ 2º Se o produto for embalado em embalagens grandes, excepcionalmente as amostras podem ser guardadas em recipientes menores com as mesmas características e armazenadas sob as condições recomendadas.

§ 3º As amostras de substâncias ativas devem ser retidas por, pelo menos, um ano após o vencimento dos prazos de validade dos produtos finais aos quais tenham dado origem

§ 4º Amostras de outras matérias-primas (excipientes), exceto solventes, gases e água, devem ser retidas pelo período mínimo de dois anos após seu respectivo prazo de validade, se assim permitirem os respectivos estudos de estabilidade efetuados pelo fabricante da matéria-prima.

§ 5º As quantidades de amostras de materiais e produtos retidos devem ser suficientes para possibilitar que sejam realizadas, pelo menos, duas análises completas.

Seção VI - Estudos de Estabilidade

Art. 302. O Controle de qualidade deve avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel.

Art. 303. Devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.

Art. 304. Deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo os seguintes elementos:

- I - descrição completa do produto envolvido no estudo;
- II - todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;
- III - previsão quanto à inclusão de um número suficiente de lotes;
- IV - cronograma de ensaio para cada produto;
- V - instruções sobre condições especiais de armazenamento;
- VI - instruções quanto à retenção adequada de amostras; e
- VII - um resumo de todos os dados obtidos, incluindo a avaliação e as conclusões do estudo.

Art. 305. A estabilidade de um produto deve ser determinada antes da comercialização e deve ser repetida após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, equipamentos, materiais de embalagem e outras que possam influir na estabilidade do produto.

TÍTULO III - PRODUTOS ESTÉREIS

Art. 306. As diretrizes aqui apresentadas não substituem nenhuma seção anterior, mas reforçam pontos específicos sobre a fabricação de preparados estéreis, a fim de minimizar os riscos de contaminação por substâncias pirogênicas, partículas viáveis ou não viáveis.

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 307. A produção de preparações estéreis deve ser realizada em áreas limpas, cuja entrada de pessoal e de materiais deve ser feita através de antecâmaras.

Parágrafo único. As áreas devem ser mantidas dentro de padrões de limpeza apropriados e, devem conter sistemas de ventilação que utilizem filtros de eficiência comprovada.

Art. 308. As diversas operações envolvidas no preparo dos materiais (por ex.: recipientes e tampas), no preparo do produto, no envase e na esterilização devem ser realizadas em áreas separadas dentro da área limpa.

Art. 309. As operações de fabricação são divididas em duas categorias: a primeira, onde os produtos são esterilizados terminalmente e a segunda, onde parte ou todas as etapas do processo são conduzidas assepticamente.

CAPÍTULO II - CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 310. As amostras coletadas para o ensaio de esterilidade devem ser representativas da totalidade do lote e/ou sub-lote, devendo ser dada atenção especial às partes do lote que representem maior risco de contaminação, como por exemplo:

- I - produtos que tenham passado por processo de envase asséptico - as amostras devem incluir os recipientes do início e do fim do lote, e ainda após qualquer interrupção significativa do trabalho; e
- II - produtos que tenham sido esterilizados por calor em sua embalagem final - as amostras devem

incluir recipientes das zonas potencialmente mais frias de cada carga.

Art. 311. O teste de esterilidade realizado no produto final deve ser considerado apenas como uma das últimas medidas de controle utilizadas para assegurar a esterilidade do produto.

Art. 312. A esterilidade dos produtos terminados é assegurada por validação do ciclo de esterilização, no caso de produtos esterilizados terminalmente e por meio de simulação com meios de cultura para produtos fabricados asépticamente.

§ 1º A documentação do lote e os registros de monitoramento ambiental devem ser examinados em conjunto com os resultados dos testes de esterilidade.

§ 2º O procedimento do teste de esterilidade deve ser validado para cada produto.

§ 3º Os métodos farmacopéicos devem ser utilizados para a validação e desempenho do teste de esterilidade.

Art. 313. Para produtos injetáveis, a água para injetáveis, os produtos intermediários e os produtos terminados devem ser monitorados para endotoxinas, utilizando um método farmacopéico que tenha sido validado para cada produto.

§ 1º Para soluções parenterais de grande volume, tal monitoramento de água ou intermediários também deve ser feito, além dos testes requeridos pela monografia aprovada do produto terminado.

§ 2º Quando uma amostra é reprovada em um teste, a causa da reprovação deve ser investigada e ações corretivas adotadas, quando necessário.

Art. 314. Os lotes que não foram aprovados no teste inicial de esterilidade não podem ser aprovados com base em um segundo teste, salvo se for realizada uma investigação e o resultado demonstrar claramente que o teste inicial não era válido.

Parágrafo único. A investigação deve contemplar, entre outros aspectos, o tipo de microrganismo encontrado, os registros sobre as condições ambientais e sobre o processamento dos lotes, bem como os registros e procedimentos laboratoriais utilizados no teste inicial.

CAPÍTULO III - SANITIZAÇÃO

Art. 315. A sanitização das áreas limpas é um aspecto particularmente importante na fabricação de produtos estéreis.

§ 1º Essas áreas devem ser limpas e sanitizadas freqüentemente, de acordo com um programa específico aprovado pela Garantia da Qualidade. § 2º As áreas devem ser monitoradas regularmente para a detecção do surgimento de microorganismos resistentes. § 3º Tendo em vista a limitada eficácia da radiação ultravioleta, esta não deve ser utilizada como substituta nas operações de desinfecção química.

Art. 316. Os desinfetantes e os detergentes devem ser monitorados para detectar possível contaminação microbiana; sua eficácia deve ser comprovada; as diluições devem ser mantidas em recipientes previamente limpos e não devem ser guardadas por longos períodos de tempo, a menos que sejam esterilizadas.

§ 1º Os recipientes parcialmente esvaziados não devem ser completados.
§ 2º Os desinfetantes e detergentes utilizados nas áreas grau A e B devem ser esterilizados antes do uso ou ter sua esterilidade comprovada.

Art. 317. Deve ser realizado um controle microbiológico das diferentes classes das áreas limpas durante a operação.

§ 1º Quando forem realizadas operações assépticas, o monitoramento deve ser freqüente e os métodos, tais como placas de sedimentação, amostragem volumétrica de ar e de superfícies (ex. swab e placas de contato) devem ser utilizados.

§ 2º As áreas não devem ser contaminadas pelos métodos de amostragem utilizados.

§ 3º Os resultados de monitoramento devem ser revisados para fins de liberação do produto terminado.

§ 4º Superfícies e pessoal devem ser monitorados após a realização de operações críticas.

Art. 318. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para a detecção de contaminação microbiológica, e para o monitoramento de tendência da qualidade do ar nas instalações.

Parágrafo único. Os limites expressos em unidades formadoras de colônia (UFC) para o monitoramento microbiológico das áreas limpas em operação encontram-se descritos na Tabela 1 disposta no ANEXO.

CAPÍTULO IV - FABRICAÇÃO DE PREPARAÇÕES ESTÉREIS

Art. 319. As áreas limpas para a fabricação de produtos estéreis são classificadas de acordo com as suas condições ambientais.

§ 1º Cada etapa de fabricação requer uma condição ambiental apropriada "em operação", para minimizar o risco de contaminação microbiológica e por partículas do produto ou dos materiais utilizados.

§ 2º Para alcançar as condições "em operação", as áreas devem ser desenhadas para atingir certos níveis especificados de pureza do ar na condição "em repouso". A condição "em repouso" é definida como aquela onde a instalação está finalizada, os equipamentos de produção instalados e em funcionamento, mas não existem pessoas presentes. A condição "em operação" é definida como aquela em que a área está em funcionamento para uma operação definida e com um número especificado de pessoas presentes.

§ 3º As áreas limpas utilizadas na fabricação de produtos estéreis são classificadas em quatro diferentes graus, sendo eles:

I - grau A: zona de alto risco operacional, por exemplo, envase e conexões assépticas. Normalmente estas operações devem ser realizadas sob fluxo unidirecional. Os sistemas de fluxo unidirecional devem fornecer uma velocidade de ar homogênea de aproximadamente $0.45\text{m/s} \pm 20\%$ na posição de trabalho;

II - grau B: em áreas circundantes às de grau A para preparações e envase assépticos; e

III - grau C e D: áreas limpas onde são realizadas etapas menos críticas na fabricação de produtos estéreis.

§ 4º A classificação do ar para os quatro graus é dada na Tabela 2 disposta no ANEXO.

§ 5º Para alcançar os graus B, C e D, o número de trocas de ar deve ser apropriado ao tamanho da sala, aos equipamentos nela existentes e ao número de pessoas que nela trabalhem.

§ 6º O número de trocas totais do ar da área deve ser no mínimo de 20 trocas/hora em uma sala com padrão de fluxo de ar adequado e com filtros de alta eficiência de retenção de partículas apropriados (filtros HEPA - high efficiency particule air).

§ 7º Os diferentes sistemas de classificação de partículas para áreas limpas estão apresentados na Tabela 3 disposta no ANEXO.

Art. 320. A condição "em repouso" descrita na Tabela 2 deve ser alcançada após a conclusão das operações, na ausência de pessoal e após um curto período de recuperação.

§ 1º A condição "em operação" para o grau A deve ser mantida nos arredores imediatos do produto sempre que ele estiver exposto ao ambiente.

§ 2º Pode haver dificuldade na demonstração de conformidade à classificação de ar no ponto de envase, durante esta operação, devido à formação de partículas/gotículas provenientes do próprio produto.

Art. 321. Devem ser estabelecidos limites de alerta e de ação para o monitoramento microbiológico e de partículas.

Parágrafo único. Caso os limites sejam excedidos, ações corretivas devem ser tomadas, de acordo com o descrito nos procedimentos operacionais.

Art. 322. Os graus de cada área de produção são especificados nos itens a seguir e devem ser selecionados pelo fabricante com base na natureza do processo e nas validações correspondentes.

Seção I - Produtos Esterilizados Terminalmente

Art. 323. Os materiais e a maioria dos produtos devem ser preparados em um ambiente no mínimo grau D para serem alcançadas baixas contagens microbianas e de partículas, adequadas para filtração e esterilização.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um alto risco de contaminação microbiana (ex. por ser altamente suscetível a crescimento microbiano, necessita ser mantido por um longo período de tempo antes da esterilização, ou não é processado em recipientes fechados), a preparação deve ser feita em ambiente grau C.

Art. 324. O envase dos produtos esterilizados terminalmente deve ser feito em um ambiente, no mínimo, grau C.

Parágrafo único. Quando o produto está sujeito a um risco de contaminação pelo ambiente (ex. processo de envase lento, recipientes com uma grande abertura ou exposição destes por mais de alguns segundos antes do fechamento), o envase deve ser realizado em ambiente grau A, circundado por uma área, no mínimo, grau C.

Art. 325. O preparo de outros produtos estéreis, isto é, pomadas, cremes, suspensões e emulsões, assim como os enchimentos dos respectivos recipientes devem ser conduzidos, em geral, em ambiente de grau C, antes da esterilização final.

Seção II - Preparação Asséptica

Art. 326. Os materiais devem ser manuseados em um ambiente no mínimo grau D após a lavagem.

Art. 327 O manuseio de matérias-primas estéreis e materiais, a não ser que sujeitos a esterilização ou filtração esterilizante, deve ser realizado em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.

Art. 328. A preparação de soluções que são esterilizadas por filtração durante o processo deve ser realizada em uma área no mínimo grau C.

Parágrafo único. Se as soluções não forem esterilizadas por filtração, a preparação dos materiais e produtos deve ser feita em um ambiente grau A circundado por um ambiente grau B.

Art. 329. O manuseio e envase de produtos preparados assepticamente, assim como o manuseio de equipamentos previamente esterilizados deve ser feito em um ambiente grau A, circundado por um ambiente grau B.

Art. 330. A transferência de recipientes parcialmente fechados, tais como os utilizados em liofilização, deve ser realizada em ambiente grau A circundado por ambiente grau B antes de completamente fechados, ou a transferência deve ocorrer em bandejas fechadas, em um ambiente grau B.

Art. 331. A preparação e envase de pomadas, cremes, suspensões e emulsões estéreis deve ser feita em ambiente grau A, circundado por ambiente grau B, quando o produto é exposto e não é posteriormente filtrado.

Seção III - Produção

Art. 332. Devem ser tomadas precauções no sentido de minimizar a contaminação durante todas as etapas de produção, incluindo as etapas anteriores à esterilização.

Art. 333. Preparações contendo microorganismos vivos não podem ser produzidas ou envasadas nas áreas utilizadas para a produção de outros medicamentos.

Parágrafo único. Vacinas feitas com microorganismos inativados ou com extratos bacterianos podem ser envasadas, após sua inativação, nas mesmas instalações de outros medicamentos, desde que os procedimentos de inativação e limpeza sejam validados.

Art. 334. A validação dos processos assépticos deve incluir a simulação desses, utilizando meios de cultura.

§ 1º A forma do meio de cultura utilizado deve geralmente ser equivalente à forma farmacêutica do produto.

§ 2º O processo de simulação deve imitar da forma mais fiel possível as operações de rotina,

incluindo todas as etapas críticas subsequentes.
§ 3º As condições de pior caso devem ser consideradas na simulação.
§ 4º A simulação deve ser repetida em intervalos regulares e sempre que houver alteração significativa nos equipamentos e processos.
§ 5º O número de recipientes utilizados em uma simulação com meio de cultura deve ser suficiente para assegurar a confiabilidade da avaliação.
§ 6º Para pequenos lotes, o número de recipientes utilizados na simulação deve ser no mínimo igual ao tamanho do lote do produto.

Art. 335. Deve ser tomado cuidado para que os processos de validação não influam negativamente nos processos de produção.

Art. 336. As fontes de provisão de água, os equipamentos de tratamento de água e a água tratada devem ser monitorados regularmente quanto à presença de contaminantes químicos e biológicos e, quando for o caso, deve também ser feito o controle para endotoxinas, a fim de que a água atenda às especificações apropriadas para seu uso.

Parágrafo único. Devem ser mantidos registros dos resultados do monitoramento e das medidas adotadas em caso de desvio.

Art. 337. As atividades desenvolvidas nas áreas limpas devem ser as mínimas possíveis, especialmente quando estiverem sendo realizadas operações assépticas.

§ 1º O movimento das pessoas deve ser metódico e controlado, com a finalidade de evitar um desprendimento excessivo de partículas e de microrganismos.
§ 2º A temperatura e a umidade do ambiente não devem ser desconfortavelmente altas devido à natureza dos uniformes utilizados.

Art. 338. A presença de recipientes e materiais que gerem partículas nas áreas limpas deve ser reduzida ao mínimo e evitada completamente quando estiver sendo realizado um processo asséptico.

Art. 339. Após o processo final de limpeza ou de esterilização, o manuseio de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos deve ser efetuado de tal modo que esses não sejam contaminados novamente.

Parágrafo único. Cada etapa do processamento dos componentes, recipientes de produto a granel e equipamentos deve ser identificada adequadamente.

Art. 340. O intervalo entre a lavagem, a secagem e a esterilização de componentes, recipientes de produtos a granel e equipamentos, bem como, o intervalo entre a esterilização e o uso, deve ser o menor possível e estar submetido a um limite de tempo apropriado às condições de armazenamento validadas.

Art. 341. O tempo entre o início do preparo de uma determinada solução e sua esterilização deve ser o menor possível.

Parágrafo único. Deve ser estabelecido um tempo máximo permitido para cada produto, que leve em consideração sua composição e o método de armazenamento recomendado.

Art. 342. Todo gás que entre em contato direto com produto, como os destinados a auxiliar no processo de filtração ou envase de soluções, deve ser submetido à filtração esterilizante.

Parágrafo único. A integridade dos filtros críticos de gases e de ar deve ser confirmada após o uso.

Art. 343. A biocarga dos produtos deve ser monitorada antes da esterilização.

Parágrafo único. Deve ser estabelecido um limite máximo de contaminação antes da esterilização, que esteja relacionado com a eficiência do método utilizado e com o risco de contaminação por substâncias pirogênicas.

Art. 344. Todas as soluções, especialmente as soluções parenterais de grande volume devem ser submetidas à filtração para redução de biocarga, se possível imediatamente antes do seu processo de enchimento.

Art. 345. Quando soluções aquosas forem colocadas em recipientes selados, os orifícios compensadores de pressão devem estar protegidos, por exemplo, com filtros hidrofóbicos que impeçam a passagem de microrganismos.

Art. 346. Os componentes, recipientes de produtos a granel, equipamentos e/ou quaisquer outros artigos necessários na área limpa onde estiverem sendo desenvolvidas atividades assépticas devem ser esterilizados e, sempre que possível, transferidos para as áreas limpas através de esterilizadores de dupla porta embutidos na parede.

Parágrafo único. Outros procedimentos utilizados com o fim de não introdução de contaminantes na área limpa podem ser aceitos em algumas circunstâncias (por exemplo, invólucro triplo).

Art. 347. Qualquer procedimento novo de fabricação deve ser validado para comprovação de sua eficácia.

Parágrafo único. A validação deve ser repetida a intervalos regulares ou quando forem feitas modificações significativas no processo ou nos equipamentos.

CAPÍTULO V - ESTERILIZAÇÃO

Art. 348. Quando possível, os produtos devem preferencialmente ser esterilizados por calor em seu recipiente final.

Parágrafo único. Quando a utilização do método de esterilização por calor não for possível devido à instabilidade da formulação, um método alternativo deve ser utilizado precedido de filtração e/ou processo asséptico.

Art. 349. A esterilização pode ser feita mediante a aplicação de calor seco ou úmido, por irradiação

com radiação ionizante, por outros agentes esterilizantes gasosos ou por filtração esterilizante com subsequente enchimento asséptico dos recipientes finais estereis.

Paragrafo único. Cada método tem suas aplicações e limitações particulares. Quando for possível e praticável, a escolha do método deve ser a esterilização por calor.

Art. 350. A contaminação microbiológica das matérias-primas deve ser mínima e sua biocarga deve ser monitorada quando a necessidade para tal tenha sido indicada.

Art. 351. Todos os processos de esterilização devem ser validados, considerando as diferentes cargas.

§ 1º O processo de esterilização deve corresponder ao declarado no relatório técnico do Registro do Produto.

§ 2º Deve ser dada atenção especial quando forem utilizados métodos de esterilização que não estejam de acordo com aqueles descritos nas farmacopeias ou outros compêndios oficiais, bem como quando forem utilizados para a esterilização de produtos que não sejam soluções aquosas ou oleosas simples.

Art. 352. Antes da adoção de qualquer processo de esterilização, a sua eficácia e sua adequabilidade devem ser comprovadas por meio de testes físicos (inclusive testes de distribuição e penetração de calor) e pelo uso de indicadores biológicos, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejadas em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada.

§ 1º O processo deve ser submetido a revalidação periódica, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido realizadas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento.

§ 2º Os resultados devem ser registrados.

Art. 353. Para uma esterilização efetiva, todo o material deve ser submetido ao tratamento requerido e o processo deve ser planejado de forma a assegurar a efetiva esterilização.

Art. 354. Os indicadores biológicos devem ser considerados apenas como um método adicional de monitoramento dos processos de esterilização. Eles devem ser estocados e utilizados de acordo com as instruções do fabricante e sua qualidade verificada por controles positivos. Se forem utilizados, devem ser tomadas precauções rigorosas para evitar a contaminação microbiana a partir deles.

Art. 355. Devem ser estabelecidos meios claros para diferenciação dos produtos e materiais que tenham sido esterilizados daqueles que não o foram.

§ 1º Cada recipiente, bandeja ou outro tipo de transportador de produtos ou de materiais deve ser visivelmente identificado com o nome do material ou do produto, seu número de lote e a indicação se foi ou não esterilizado.

§ 2º Quando apropriado, podem ser utilizados indicadores tais como fitas de autoclave, para indicar se determinado lote (ou sublote) foi ou não submetido ao processo de esterilização, porém, esses indicadores não fornecem informações confiáveis que comprovem que o lote foi de fato esterilizado.

Art. 356. Devem ser mantidos os registros de cada ciclo de esterilização.

Paragrafo unico. Os registros devem ser aprovados como parte do procedimento de liberaçao do lote.

Secao I - esterilizaçao Terminal

Subseçao I - esterilizaçao por Calor

Art. 357. Cada ciclo de esterilizaçao por calor deve ser registrado com equipamentos apropriados, com exatidao e precisao adequadas, (por exemplo: um grafico de tempo/temperatura com escala suficientemente ampla).

§ 1º A temperatura deve ser registrada a partir de uma sonda instalada no ponto mais frio da camara de esterilizaçao, ponto esse determinado durante o processo de qualificaçao.

§ 2º A temperatura deve ser conferida, preferencialmente contra um segundo sensor de temperatura independente, localizado na mesma posicao.

§ 3º Os registros do ciclo de esterilizaçao devem fazer parte da documentaçao do lote.

§ 4º Podem tambem ser utilizados indicadores quimicos e biológicos, nao devendo esses substituir os controles fisicos.

Art. 358. Deve ser dado tempo suficiente para que a totalidade da carga atinja a temperatura necessaria, antes que sejam iniciadas as mediçoes do tempo de esterilizaçao.

Paragrafo unico. O tempo deve ser determinado para cada tipo de carga a ser processada.

Art. 359. Apos a fase de temperatura maxima do ciclo de esterilizaçao por calor, devem ser tomadas as precaucoes necessarias para impedir a contaminaçao da carga esterilizada durante a fase de resfriamento.

Paragrafo unico. Qualquer fluido ou gas utilizado na fase de resfriamento que entre em contato direto com o produto ou material nao deve ser fonte de contaminaçao microbiologica.

Subseçao II - esterilizaçao por Calor Umido

Art. 360. A esterilizaçao por calor umido e indicada somente no caso de materiais permeaveis ao vapor e de solucoes aquosas.

§ 1º A temperatura e a pressao devem ser utilizadas para monitorar o processo.

§ 2º A sonda do registrador de temperatura deve ser independente da sonda utilizada pelo controlador da autoclave e deve haver um indicador de temperatura, cuja leitura durante o processo de esterilizaçao deve ser rotineiramente verificada por comparaçao com os valores obtidos no grafico.

§ 3º No caso de autoclaves que disponham de um dreno na parte inferior da camara de esterilizaçao, tambem e necessario registrar a temperatura nessa posicao durante todo o processo de esterilizaçao.}

§ 4º Quando uma fase de vacuo faz parte do ciclo de esterilizaçao devem ser feitos controles periodicos da hermeticidade da camara.

Art. 361. Os materiais a serem esterilizados (quando não são produtos contidos em recipientes selados) devem ser embrulhados em materiais que permitam a remoção de ar e a penetração de vapor, mas que evitem a recontaminação após a esterilização.

Parágrafo único. Todas as partes da carga da autoclave devem estar em contato com o vapor saturado ou com a água, a temperatura exigida e durante todo o tempo estipulado.

Art. 362. Deve ser assegurado que o vapor utilizado na esterilização seja de qualidade adequada ao processo e que não contenha aditivos em quantidades que possam causar contaminação do produto ou do equipamento.

Subseção III - esterilização por Calor Seco

Art. 363. A esterilização por calor seco pode ser adequada para líquidos não aquosos ou produtos em pó.

§ 1º O processo de esterilização por calor seco deve incluir a circulação forçada de ar dentro da câmara de esterilização e a manutenção de pressão positiva, a fim de evitar a entrada de ar não esteril.

§ 2º Se for inserido ar dentro da câmara, este deve ser filtrado através de filtro de retenção microbiológica.

§ 3º Quando o processo de esterilização por calor seco for também utilizado para remoção de pirogenos, devem ser realizados ensaios que utilizem endotoxinas, como parte da validação.

Subseção IV - esterilização por Radiação

Art. 364. A esterilização por radiação é utilizada principalmente em materiais e produtos sensíveis ao calor. Por outro lado, muitos medicamentos e alguns materiais de embalagem são sensíveis à radiação.

§ 1º Esse método somente deve ser aplicado quando não há efeitos nocivos ao produto, comprovados experimentalmente.

§ 2º A radiação ultravioleta não é um método aceitável de esterilização.

Art. 365. Se a esterilização por radiação for realizada por contrato com terceiros, o fabricante tem a responsabilidade de garantir que as exigências previstas no artigo anterior sejam cumpridas e que o processo de esterilização seja validado.

Parágrafo único. As responsabilidades do operador da planta de radiação (ex. uso da dose correta) devem ser especificadas.

Art. 366. Durante o processo de esterilização as doses de radiação utilizadas devem ser medidas.

§ 1º Devem ser utilizados dosímetros que sejam independentes da dose aplicada e que indiquem a quantidade real das doses de radiação recebidas pelo produto.

§ 2º Os dosímetros devem ser incluídos na carga em número suficiente e tão próximos uns dos outros que permitam assegurar que há sempre um dosímetro na câmara de radiação.

§ 3º Quando forem utilizados dosímetros plásticos, esses também devem ser utilizados dentro do limite de tempo estabelecido por suas calibrações.

§ 4º As leituras dos valores de absorção dos dosímetros devem ser feitas logo após a exposição a radiação.

§ 5º Os indicadores biológicos somente podem ser utilizados como meio de controle adicional.

§ 6º Discos coloridos sensíveis a radiação podem ser utilizados para diferenciar as embalagens que foram submetidas a radiação daquelas que não foram; esses não podem ser considerados como indicadores de garantia da esterilidade.

§ 7º Toda a informação obtida durante o processo deve ser registrada na documentação do lote.

Art. 367. Os efeitos de variações da densidade do material a ser esterilizado devem ser considerados na validação do processo de esterilização.

Art. 368. Os procedimentos para a manipulação dos materiais devem assegurar que não haja possibilidade de mistura entre os produtos irradiados e os não irradiados.

Parágrafo único. Cada embalagem deve ter um indicador sensível às radiações que identifique aquelas que foram irradiadas.

Art. 369. A dose de radiação total deve ser aplicada por um período de tempo pre-estabelecido.

Subseção V - esterilização por Gases e Fumigantes

Art. 370. Os métodos de esterilização por gases ou fumigantes somente devem ser usados quando não houver nenhum outro método disponível.

Art. 371. Vários gases e fumigantes podem ser usados para esterilização (ex. óxido de etileno, vapores de peróxido de hidrogênio).

Parágrafo único. O óxido de etileno deve ser utilizado somente quando nenhum outro método for aplicável.

Art. 372. Durante a validação do processo, deve ser comprovado que não há efeitos nocivos para o produto e que o tempo de ventilação é suficiente para que os resíduos do gás e dos produtos reativos estejam abaixo do limite definido como aceitável para o produto. Estes limites devem ser incorporados às especificações.

Art. 373. Deve ser assegurado o contato direto entre o gás e os microrganismos.

§ 1º Precauções devem ser adotadas para evitar a presença de organismos que possam estar contidos em materiais tais como cristais ou proteínas secas.

§ 2º A natureza e a quantidade dos materiais de embalagem podem afetar significativamente o processo.

Art. 374. Antes de serem submetidos à ação do gás, os materiais devem alcançar e manter o equilíbrio com a temperatura e a umidade exigidas pelo processo. Parágrafo único. O tempo utilizado nesse processo deve ser considerado, de modo a minimizar o tempo anterior à esterilização.

Art. 375. Cada ciclo de esterilização deve ser monitorado com indicadores biológicos adequados, em numero apropriado, distribuidos por toda a carga.

Paragrafo unico. Os registros devem fazer parte da documentação do lote.

Art. 376. Os indicadores biológicos devem ser conservados e utilizados conforme as instruções do fabricante e seu desempenho deve ser conferido por meio de controles positivos.

Art. 377. Para cada ciclo de esterilização devem ser mantidos registros de duração do ciclo de esterilização, da pressao, da temperatura e da umidade dentro da camara durante o processo e da concentração do gas utilizado.

§ 1º A pressao e a temperatura devem ser registradas em grafico durante todo o ciclo.

§ 2º Os registros devem fazer parte da documentação do lote.

Art. 378. Apos a esterilização, a carga deve ser armazenada de forma controlada, sob condições de ventilação, para que o gas residual e os produtos reativos presentes decaiam a niveis aceitaveis.

Paragrafo unico. Este processo deve ser validado.

Secao II - Processo Asseptico e esterilização por Filtração

Art. 379. O processo asseptico deve manter a esterilidade de um produto que e preparado a partir de componentes, os quais foram esterilizados por um dos metodos anteriormente mencionados.

Paragrafo unico. As condições de operação devem prevenir a contaminação microbiana.

Art. 380. Durante o processo asseptico deve ser dada atencao especial aos seguintes itens, de forma a manter a esterilidade dos componentes e produtos:

- I - o ambiente;
- II - o pessoal;
- III - as superficies criticas;
- IV - os procedimentos de esterilização e de transferencia de recipientes/tampas;
- V - o periodo maximo de armazenamento do produto antes do envase; e
- VI - o filtro esterilizante.

Art. 381. Determinadas soluções e liquidos, que nao podem ser esterilizados em seus recipientes finais, podem ser filtrados para recipientes previamente esterilizados, atraves de filtros previamente esterilizados (de acordo com recomendações do fabricante), com especificação de tamanho de poro de 0,2 µm (ou menor), sendo fundamental que esse possua documentação comprovando que foi adequadamente submetido a desafio bacteriologico.

Paragrafo unico. Os filtros podem remover bacterias e fungos, mas podem permitir a passagem de certos organismos diminutos (ex. micoplasmas). O filtro deve ser validado para comprovar que efetivamente esteriliza o produto nas condições reais de processo, sem causar alterações prejudiciais em sua composicao.

Art. 382. Devido aos potenciais riscos adicionais do método de filtração quando comparado com outros processos de esterilização, e recomendável a utilização de filtros esterilizantes redundantes (dois filtros em série) ou um filtro esterilizante adicional imediatamente antes do envase.

Parágrafo único. Os filtros esterilizantes podem ser de camada simples ou dupla.

Art. 383. A filtração esterilizante final deve ser realizada o mais próximo possível do ponto de enchimento.

Art. 384. Não devem ser utilizados filtros que soltem fibras.

Parágrafo único. A utilização de filtros de amianto deve ser absolutamente excluída.

Art. 385. A integridade do filtro deve ser conferida por um método apropriado, tais como o ensaio de ponto de bolha, fluxo difusivo ou teste de retenção/declínio de pressão, imediatamente após o uso. Recomenda-se também a realização do teste de integridade do filtro antes do uso.

§ 1º Os parâmetros para o teste de integridade (líquido molhante, gás teste, pressão de teste, temperatura do teste, critério de aprovação etc.) para cada filtro esterilizante específico devem ser descritos em procedimento. Estes parâmetros devem estar correlacionados com o teste de desafio bacteriológico realizado previamente e essa correlação deve estar documentada.

§ 2º Caso seja utilizado o próprio produto como líquido molhante, o estudo de desenvolvimento dos parâmetros de teste de integridade deve estar documentado.

Art. 386. A integridade dos filtros críticos deve ser confirmada após o uso. São considerados filtros críticos todos aqueles destinados a filtrar fluido que entram em contato direto com o produto (por exemplo, filtros de gases, de ar, filtros de respiração de tanques).

Recomenda-se também a realização do teste de integridade desses filtros antes do uso.

§ 1º A integridade dos outros filtros esterilizantes deve ser confirmada em intervalos apropriados.

§ 2º Deve-se considerar um maior rigor no monitoramento da integridade dos filtros nos processos que envolvem condições drásticas, como por exemplo, a circulação de ar em alta temperatura.

Art. 387. O tempo de filtração bem como todas as outras condições operacionais tais como temperatura, diferenciais de pressão, volume de lote, características físico-químicas do produto etc. devem ter sido considerados na validação da filtração esterilizante.

§ 1º Quaisquer diferenças significativas no processo em relação aos parâmetros considerados na validação devem ser registradas e investigadas.

§ 2º Os resultados destas verificações devem ser anotados na documentação do lote.

Art. 388. O mesmo filtro não deve ser utilizado por mais que um dia de trabalho, a menos que tal uso tenha sido validado.

Art. 389. O filtro não deve afetar o produto, removendo seus ingredientes ou acrescentando outras substâncias.

Seção III - Pessoal

Art. 390. Somente o número mínimo requerido de pessoas deve estar presente nas áreas limpas; isto é particularmente importante durante os processos assépticos. Se possível, as inspeções e os controles devem ser realizados do lado de fora dessas áreas.

Art. 391. Todo pessoal (inclusive de limpeza e de manutenção) que desenvolva atividades nessas áreas deve receber treinamento inicial e regular em disciplinas relevantes à produção de produtos estéreis, incluindo referência a questões de higiene pessoal, conceitos básicos de microbiologia e procedimentos para a correta paramentação em áreas limpas.

Parágrafo único. Caso seja necessário o ingresso nessas áreas de pessoas que não tenham recebido treinamento, devem ser tomados cuidados específicos quanto à supervisão das mesmas.

Art. 392. Os funcionários que estiverem participando de atividades relacionadas à produção de produtos em substrato de tecido animal ou de culturas de microrganismos diferentes daqueles utilizados no processo de fabricação em curso, não devem entrar nas áreas de produção de produtos estéreis, a menos que sejam aplicados procedimentos de descontaminação previamente estabelecidos.

Art. 393. A adoção de altos padrões de higiene pessoal e de limpeza é essencial. As pessoas envolvidas na fabricação de medicamentos devem ser instruídas para comunicar a seu superior qualquer alteração de sua condição de saúde, que possa contribuir na disseminação de contaminantes.

§ 1º É recomendável a realização de exames periódicos de saúde.
§ 2º As ações a serem tomadas com relação às pessoas que possam estar introduzindo riscos microbiológicos indevidos devem ser tomadas por pessoal competente designado para tal.

Art. 394. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para dentro das áreas limpas.

§ 1º As pessoas que entrarem nos vestiários destas áreas já devem estar com os uniformes padrão da fábrica.

§ 2º Os processos de troca de roupa e de higienização devem seguir procedimentos escritos, elaborados para minimizar a contaminação da área limpa de paramentação ou a introdução de contaminantes nas áreas limpas.

Art. 395. Os relógios de pulso e as jóias não devem ser usados nas áreas limpas, bem como produtos cosméticos que possam desprender partículas.

Art. 396. As roupas utilizadas devem ser apropriadas ao processo e à classificação da área limpa onde o pessoal estiver trabalhando, devendo ser observado:

I - grau D: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas protetoras e sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados. Medidas apropriadas devem ser tomadas a fim de evitar qualquer contaminação proveniente das áreas externas;
II - grau C: o cabelo, a barba e o bigode devem estar cobertos. Devem ser usadas vestimentas

apropriadas, amarradas no pulso e com gola alta. A roupa não pode soltar fibras ou partículas. Além disso, devem ser usados sapatos fechados próprios para a área ou protetores de calçados; e III - grau A/B: deve ser utilizado capuz que cubra totalmente o cabelo, a barba e o bigode; sua borda inferior deve ser colocada para dentro da vestimenta. Deve ser utilizada máscara de rosto, a fim de evitar que sejam espalhadas gotas de suor. Devem ser usadas luvas esterilizadas de borracha, sem pó, além de botas desinfetadas ou esterilizadas. As barras da calça devem ser colocadas para dentro das botas, assim como as mangas colocadas para dentro das luvas. A roupa protetora não deve soltar nenhuma fibra ou partícula e deve reter as partículas liberadas pelo corpo de quem a utiliza.

Art. 397. As roupas de uso pessoal não devem ser trazidas para as áreas de paramentação que dão acesso às áreas de graus B e C.

Art. 398. Todos os funcionários que estiverem trabalhando em salas de grau A e B devem receber roupas limpas e esterilizadas a cada sessão de trabalho.

Art. 399. As luvas devem ser regulamente desinfetadas durante as operações, assim como as máscaras e luvas trocadas a cada sessão de trabalho.

Art. 400. As roupas utilizadas nas áreas limpas devem ser lavadas ou limpas, de forma a evitar a liberação de contaminantes nas áreas onde vão ser utilizadas.

§ 1º É recomendável contar com uma lavanderia destinada exclusivamente para este tipo de roupa.

§ 2º Roupas danificadas pelo uso podem aumentar o risco de liberação de partículas.

§ 3º As operações de limpeza e esterilização das roupas devem seguir os Procedimentos Operacionais Padrão - POPs.

§ 4º O uso de vestimentas descartáveis pode ser necessário.

Seção IV - Instalações

Art. 401. Todas as instalações, sempre que possível, devem ser projetadas de modo a evitar a entrada desnecessária do pessoal de supervisão e de controle.

Parágrafo único. As áreas de grau B devem ser projetadas de forma tal que todas as operações possam ser observadas do lado de fora.

Art. 402. Nas áreas limpas, todas as superfícies expostas devem ser lisas, impermeáveis, a fim de minimizar o acúmulo ou a liberação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e desinfetantes, quando for o caso.

Art. 403. Para reduzir o acúmulo de poeira e facilitar a limpeza, nas áreas limpas não devem existir superfícies que não possam ser limpas.

§ 1º As instalações devem ter o mínimo de saliências, prateleiras, armários e equipamentos.

§ 2º As portas devem ser projetadas de forma a evitar a existência de superfícies que não possam ser limpas; as portas corrediças não devem ser utilizadas.

Art. 404. Os forros devem ser selados de forma que seja evitada a contaminação proveniente do espaço acima deles.

Art. 405. As tubulações, dutos e outras utilidades devem ser instalados de forma que não criem espaços de difícil limpeza.

Art. 406. As pias e os ralos, sempre que possível, devem ser evitados e não devem existir nas áreas A/B onde estiverem sendo realizadas operações assépticas.

§ 1º Quando precisarem ser instalados, devem ser projetados, localizados e mantidos de modo a minimizarem os riscos de contaminação microbiana, devem conter sifões eficientes, fáceis de serem limpos e que sejam adequados para evitar refluxo de ar e líquidos.

§ 2º As canaletas no solo, caso presentes, devem ser abertas, de fácil limpeza e estar conectadas a ralos externos, de modo que a introdução de contaminantes microbianos seja evitada.

Art. 407. Os vestiários das áreas limpas devem ser projetados sob a forma de antecâmaras fechadas e utilizados de modo a permitir a separação de diferentes estágios de troca de roupa, minimizando assim, a contaminação microbiana e de partículas oriundas das roupas protetoras.

§ 1º Os vestiários devem ser insuflados de modo efetivo, com ar filtrado.

§ 2º A utilização de vestiários separados de entrada e de saída das áreas limpas pode ser necessária em algumas ocasiões.

§ 3º As instalações destinadas à higienização das mãos devem ser localizadas somente nos vestiários, nunca nos lugares onde se efetuam operações assépticas.

Art. 408. As duas portas de antecâmaras não podem estar simultaneamente abertas, devendo haver um sistema que impeça que tal fato ocorra.

Parágrafo único. Deve existir um sistema de alarme, sonoro e/ou visual que alerte para a situação indicada.

Art. 409. As áreas limpas devem ter um sistema de ventilação que insufla ar filtrado e que mantenha uma pressão positiva das áreas em relação às zonas circundantes.

§ 1º A ventilação deve ser eficiente e adequada às condições exigidas.

§ 2º As salas adjacentes de diferentes graus devem possuir uma pressão diferencial de aproximadamente 10 -15 pascais (valor de referência).

§ 3º Especial atenção deve ser dada às zonas de maior risco, onde o ar filtrado entra em contato com os produtos e os componentes limpos.

§ 4º Pode ser necessário que as diversas recomendações relativas ao suprimento de ar e aos diferenciais de pressão sejam modificadas no caso de ser necessária a contenção de materiais patogênicos, altamente tóxicos, radioativos ou materiais com vírus vivos ou bacterianos.

§ 5º Em algumas operações, pode ser necessária a utilização de instalações destinadas à descontaminação e ao tratamento do ar que estiver saindo da área limpa.

Art. 410. Deve ser demonstrado que o sistema de ar não constitui risco de contaminação.

Parágrafo único. Deve ser assegurado que o sistema de ar não permita a disseminação de partículas originadas das pessoas, equipamentos ou operações, para as zonas de produção de maior risco.

Art. 411. Um sistema de alarme deve ser instalado para indicar a ocorrência de falhas no sistema de ventilação.

§ 1º Deve ser colocado um indicador de diferencial de pressão entre as áreas onde tal diferença for importante.

§ 2º As diferenças de pressão devem ser registradas regularmente.

Art. 412. Deve ser evitado o acesso desnecessário de materiais e pessoas às áreas críticas.

Parágrafo único. Quando necessário, o acesso deve ser realizado através de barreiras físicas.

Seção V - Equipamentos

Art. 413. Não devem ser utilizadas esteiras transportadoras que interliguem áreas limpas de grau A ou B às áreas que apresentem grau de classificação de ar inferior, a menos que a própria esteira transportadora seja continuamente esterilizada (por exemplo: um túnel esterilizador).

Art. 414. Quando possível, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método.

Art. 415. Sempre que for possível, a disposição dos equipamentos e das utilidades deve ser projetada e instalada de modo que as operações de manutenção e de reparo possam ser feitas pelo lado de fora das áreas limpas.

Parágrafo único. Os equipamentos que tiverem de ser removidos para manutenção devem ser novamente esterilizados depois de ser remontados, sempre que possível.

Art. 416. Quando a manutenção dos equipamentos for feita dentro de áreas limpas, devem ser utilizados instrumentos e ferramentas também limpos/desinfetados.

Parágrafo único. Se os padrões de limpeza exigidos e/ou de assepsia das áreas não tiverem sido mantidos durante o serviço de manutenção, as áreas devem ser limpas e desinfetadas para que a produção seja reiniciada.

Art. 417. Todos os equipamentos, incluindo os esterilizadores, os sistemas de filtração de ar e os sistemas de produção de água, devem ser submetidos a um plano de manutenção periódica, validação e monitoramento.

Parágrafo único. Deve ser documentada a aprovação do uso dos equipamentos após o serviço de manutenção.

Art. 418. As instalações de tratamento e de distribuição de água devem ser projetadas, construídas e mantidas de forma a assegurar a produção confiável de água de qualidade apropriada.

§ 1º O sistema não deve ser operado além de sua capacidade instalada.
§ 2º Deve ser considerada a previsão de um programa de monitoramento e de manutenção do sistema de água.
§ 3º A água para injetáveis deve ser produzida, estocada e distribuída de maneira a prevenir o crescimento de microorganismos.

Seção VI - Finalização das Etapas de Fabricação

Art. 419. Os recipientes devem ser selados mediante procedimentos adequados, devidamente validados.

§ 1º Amostras devem ser controladas em relação a sua integridade, segundo procedimentos estabelecidos.

§ 2º No caso de recipientes fechados a vácuo, as amostras devem ser controladas para verificar a manutenção do vácuo conforme período de tempo pré-determinado.

Art. 420. Os recipientes finais que contenham produtos parenterais devem ser inspecionados individualmente.

§ 1º Se a inspeção for visual, deve ser feita sob condições adequadas e controladas de luz e de contraste.

§ 2º Os operadores destinados a este trabalho devem ser submetidos a exames de acuidade visual periódicos, considerando as lentes corretivas, se for o caso, e ter intervalos de descanso frequentes no período de trabalho.

§ 3º Se forem utilizados outros métodos de inspeção, o processo deve ser validado e o desempenho do equipamento deve ser verificado periodicamente. Os resultados devem ser registrados.

Seção VII - Tecnologia de Isoladores

Art. 421. A utilização da tecnologia de isoladores para minimizar as intervenções humanas nas áreas de produção pode resultar em um significativo decréscimo do risco de contaminação microbiológica proveniente do ambiente em produtos preparados assepticamente.

Parágrafo único. Para atingir este objetivo, o isolador deve ser desenhado, projetado e instalado de forma que o ar em seu interior possua a qualidade requerida para o processo.

Art. 422. A entrada e a retirada de materiais do isolador são algumas das principais fontes de contaminação. Portanto, devem existir procedimentos para a realização dessas operações.

Art. 423. A classificação do ar requerida para o ambiente circundante ao isolador depende do seu desenho e da sua aplicação.

Parágrafo único. O ambiente circundante deve ser controlado e para processos assépticos deve haver uma classificação de no mínimo grau D.

Art. 424. Os isoladores somente devem ser utilizados após validação. A validação deve considerar todos os fatores críticos da tecnologia de isoladores como, por exemplo, a qualidade interna e externa do isolador, sanitização, processo de transferência de materiais e integridade do isolador.

Art. 425. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente e deve incluir testes de vazamento do isolador e das luvas/mangas.

Seção VIII - Tecnologia de Sopro/Envase/Selagem (Blow/fill/seal technology)

Art. 426. As unidades de sopro/envase/selagem são equipamentos desenhados para, em operação contínua, formar recipientes a partir de granulados termoplásticos, envasar e selar.

§ 1º Equipamentos de sopro/envase/selagem usados para operações assépticas, os quais sejam dotados de um sistema de insuflamento de ar grau A, podem ser instalados em ambiente no mínimo grau C, desde que sejam utilizadas vestimentas para grau A/B.

§ 2º O ambiente deve cumprir com os limites de partículas viáveis e não viáveis.

§ 3º Os equipamentos de sopro/envase/selagem usados na produção de produtos esterilizados terminalmente devem ser instalados em ambiente no mínimo grau D.

Art. 427. Devem ser atendidos no mínimo os seguintes requisitos:

- I - desenho e qualificação de equipamentos;
- II - validação e reprodutibilidade da limpeza no local, bem como sua esterilização no local;
- III - classificação de limpeza da área onde o equipamento está instalado;
- IV - treinamento e vestimenta dos operadores; e
- V - intervenções nas zonas críticas do equipamento, incluindo qualquer montagem asséptica anterior ao início do envase.

TÍTULO IV - PRODUTOS BIOLÓGICOS

CAPÍTULO I - ABRANGÊNCIA

Art. 428. O objetivo deste Título é complementar as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", reforçando os pontos específicos sobre a fabricação de produtos biológicos.

Art. 429. Os procedimentos regulamentares necessários para o controle de produtos biológicos são, em grande parte, determinados pela origem dos produtos e pelas tecnologias de fabricação utilizadas.

Parágrafo único. Os procedimentos de fabricação contidos nesta resolução incluem medicamentos cujos ativos foram obtidos por meio de:

- I - crescimento de cepas de microrganismos e de células eucarióticas;
- II - extração de substâncias a partir de tecidos ou fluidos biológicos de origem humana, animal ou vegetal (alergênicos);
- III - técnica de DNA recombinante (rDNA);
- IV - técnica de hibridoma; e
- V - multiplicação de microrganismos em embriões ou em animais.

Art. 430. Os produtos biológicos fabricados com estas tecnologias incluem alergênicos, antígenos, vacinas, hormônios, citocinas, enzimas, derivados de plasma humano, soros hiperimunes (heterólogos), imunoglobulinas (incluindo anticorpos monoclonais), produtos de fermentação (incluindo produtos derivados de rDNA).

CAPÍTULO II - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 431. A fabricação de produtos biológicos deve ser feita de acordo com os princípios básicos das Boas Práticas de Fabricação (BPF). Em consequência, os pontos tratados neste Título são considerados complementares às normas gerais estabelecidas nas "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos" e relacionam-se especificamente com a produção e controle de qualidade de medicamentos biológicos.

Art. 432. A forma como os produtos biológicos são produzidos, controlados e administrados tornam certas precauções especiais necessárias. Ao contrário dos produtos farmacêuticos convencionais, que normalmente são fabricados e controlados por técnicas químicas e físicas reprodutíveis, os produtos biológicos são fabricados com tecnologias que envolvem processos e materiais biológicos passíveis de variabilidade.

Art. 433. Os processos de produção de biológicos têm uma variabilidade intrínseca e, portanto, a natureza dos subprodutos não é constante. Por esta razão, na fabricação de produtos biológicos é ainda mais crítico o cumprimento das recomendações estabelecidas pelas BPF, durante todas as fases de produção.

Art. 434. O controle de qualidade dos produtos biológicos quase sempre implica no emprego de técnicas biológicas que têm uma variabilidade maior que as determinações físico-químicas. O controle durante o processo adquire grande importância na produção dos produtos biológicos, porque certos desvios da qualidade podem não ser detectados nos ensaios de controle de qualidade realizados no produto terminado.

CAPÍTULO III - PESSOAL

Art. 435. Durante a jornada de trabalho, o pessoal não deve passar das áreas onde se manipulam microrganismos ou animais vivos para instalações onde se trabalha com outros produtos ou organismos, a menos que se apliquem medidas de descontaminação claramente definidas, incluindo a troca de uniforme e calçados.

Art. 436. O pessoal designado para a produção deve ser distinto do pessoal responsável pelo cuidado dos animais.

Art. 437. Todo pessoal envolvido direta ou indiretamente na produção, manutenção, controle e biotérios deve ser imunizado com vacinas específicas e, quando necessário, submetido a provas periódicas para detecção de sinais de doenças infecto-contagiosas.

Art. 438. Quando se fabricam vacinas BCG, o acesso às áreas de produção deve ser restrito ao pessoal cuidadosamente monitorado por exames médicos periódicos.

Art. 439. No caso da fabricação de derivados de sangue ou de plasma humano, deve-se imunizar o pessoal com a vacina contra a hepatite B.

CAPÍTULO IV - INSTALAÇÕES E EQUIPAMENTOS

Art. 440. Deve-se evitar a disseminação pelo ar dos microrganismos patógenos manipulados na produção.

Art. 441. As áreas utilizadas para processamento de tecidos animais e microrganismos não utilizados no processo de produção, assim como as destinadas aos ensaios com animais ou microrganismos, devem ser separadas das instalações utilizadas para a produção de produtos biológicos estéreis, com sistemas de ventilação independentes e pessoal distinto.

Art. 442. Nas áreas utilizadas para a produção de produtos em campanha, o desenho e a disposição das instalações e equipamentos devem permitir limpeza e sanitização efetivas após a produção e, quando necessário, descontaminação por meio de esterilização e/ou fumigação. Todos os processos utilizados devem ser validados.

Art. 443. Os microrganismos vivos devem ser manipulados em equipamentos e com procedimentos que assegurem a manutenção da pureza das culturas, bem como, protejam o operador da contaminação com o referido microrganismo.

Art. 444. Produtos biológicos, como vacinas com microrganismos mortos, toxóides, extratos de bactérias, inclusive os preparados pelas técnicas de DNA recombinante podem, uma vez inativados, ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.

Art. 445. Produtos biológicos provenientes de microrganismos esporulados devem ser manipulados em instalações exclusivas para este grupo de produtos, até que se termine o processo de inativação.

§ 1º Quando em uma instalação ou conjunto de instalações são realizadas preparações de microrganismos esporulados, deve ser produzido somente um produto de cada vez.

§ 2º Quando se tratar de *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, em todas as etapas devem ser utilizadas instalações segregadas e dedicadas exclusivamente para cada um desses produtos.

Art. 446. As etapas até a inativação viral da fabricação de produtos derivados do sangue ou plasma humanos devem ser realizadas em instalações e equipamentos destinados exclusivamente para esse propósito.

§ 1º Após a inativação viral, podem ser envasados nas mesmas instalações utilizadas para outros produtos estéreis, desde que se tomem medidas adequadas de descontaminação após o envase, incluindo limpeza e esterilização.

§ 2º Todos os processos utilizados devem ser validados e o risco deve ser avaliado.

Art. 447. A contaminação cruzada deve ser evitada por meio da adoção das seguintes medidas, quando aplicável:

- I - realizar a produção e o envase em áreas segregadas;
- II - evitar a produção de diferentes produtos ao mesmo tempo, a menos que estejam em áreas fisicamente segregadas;
- III - transferir os materiais biológicos com segurança;
- IV - trocar de vestuário quando entrar em áreas produtivas diferentes;
- V - limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;
- VI - tomar precauções contra os riscos de contaminação causados pela recirculação do ar no ambiente limpo ou pelo retorno accidental do ar eliminado;
- VII - utilizar "sistemas fechados" na produção;
- VIII - tomar precauções para prevenir a formação de aerossóis (principalmente por centrifugação e misturas);
- IX - proibir a entrada de amostras de espécimes patológicas não utilizadas no processo de produção nas áreas utilizadas para a produção de substâncias biológicas; e
- X - utilizar recipientes esterilizados e, quando apropriado, recipientes com carga microbiana documentadamente baixa.

Art. 448. A preparação de produtos estéreis deve ser realizada em área limpa com pressão positiva de ar.

Parágrafo único. Todos os organismos considerados patógenos devem ser manipulados com pressão negativa de ar, em locais especialmente reservados para esse propósito, de acordo com as normas de isolamento para o produto em questão.

Art. 449. As áreas onde se manipulam microorganismos patógenos devem ter sistema exclusivo de circulação do ar e este não deve ser recirculado.

§ 1º O ar deve ser eliminado através de filtros esterilizantes cujo funcionamento e eficiência devem ser verificados periodicamente.

§ 2º Os filtros utilizados devem ser incinerados após o descarte.

Art. 450. Quando forem utilizados microorganismos patógenos na produção, devem existir sistemas específicos de descontaminação de efluentes.

Art. 451. As tubulações, válvulas e filtros de ventilação dos equipamentos devem ser projetados de forma a facilitar sua limpeza e esterilização.

CAPÍTULO V - INSTALAÇÕES PARA OS ANIMAIS

Art. 452. Os animais empregados na produção e no controle de qualidade devem ser alojados em instalações independentes das demais áreas da empresa, que possuam sistemas independentes de ventilação.

Art. 453. O projeto das instalações e os materiais de construção utilizados devem permitir a

manutenção das áreas em condições higiênicas e possuir proteção contra entrada de insetos e de outros animais.

Art. 454. O pessoal que trabalha com animais deve utilizar vestimentas de uso exclusivo da área.

Art. 455. As instalações para o cuidado dos animais devem incluir área de isolamento para a quarentena de animais que ingressam e área adequada para armazenar os alimentos.

Art. 456. Devem existir instalações adequadas para inoculação de animais.

Parágrafo único. Esta atividade deve ser realizada em área separada daquelas onde há animais mortos.

Art. 457. Deve existir instalação para a desinfecção das gaiolas, se possível, com esterilização por vapor.

Art. 458. É necessário controlar e registrar o estado de saúde dos animais utilizados.

Art. 459. São necessárias precauções especiais quando se utilizam macacos na produção ou no controle de qualidade.

Art. 460. O acondicionamento, armazenamento, transporte, tratamento e disposição final de resíduos gerados por animais, inclusive dejetos e cadáveres, devem ser realizados de forma segura e seguir a regulamentação específica.

TÍTULO V – VALIDAÇÃO

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

Art. 461. A validação é uma parte essencial de Boas Práticas de Fabricação (BPF), sendo um elemento da garantia da qualidade associado a um produto ou processo em particular.

§ 1º Os princípios básicos da garantia da qualidade têm como objetivo a produção de produtos adequados ao uso pretendido.

Estes princípios são:
I - a qualidade, a segurança e a eficácia devem ser projetadas e definidas para o produto;
II - a qualidade não pode ser inspecionada ou testada no produto; e
III - cada etapa crítica do processo de fabricação deve ser validada. Outras etapas do processo devem estar sob controle para que os produtos sejam consistentemente produzidos e que atendam a todas as especificações definidas e requisitos de qualidade.

§ 2º A validação de processos e sistemas é fundamental para se atingir os objetivos. É por meio do projeto e validação que um fabricante pode estabelecer com confiança que os produtos fabricados irão consistentemente atender as suas especificações.

§ 3º A documentação associada à validação deve incluir:

- I - Procedimentos Operacionais Padrão (POP);
- II - especificações;
- III - Plano Mestre de Validação (PMV);
- IV - protocolos e relatórios de qualificação; e
- V - protocolos e relatórios de validação.

CAPÍTULO II - RELAÇÃO ENTRE VALIDAÇÃO E QUALIFICAÇÃO

Art. 462. A validação e a qualificação são essencialmente componentes de mesmo conceito.

§ 1º O termo qualificação é normalmente utilizado para equipamentos, utilidades e sistemas, enquanto validação aplicada a processos.

§ 2º A qualificação constitui-se uma parte da validação.

CAPÍTULO III - VALIDAÇÃO

Seção I - Abordagens para Validação

Art. 463. Existem duas abordagens básicas para a validação - uma baseada em evidências obtidas por meio de testes (validação concorrente e prospectiva) e uma baseada na análise de dados históricos (validação retrospectiva).

§ 1º Sempre que possível, a validação prospectiva é preferível.

§ 2º A validação retrospectiva não é mais encorajada e não é aplicável à fabricação de produtos estéreis.

Art. 464. A validação concorrente e a validação prospectiva podem incluir:

I - testes exaustivos do produto, o qual pode envolver amostragem abrangente (com a estimativa dos limites de confiança para os resultados individuais) e a demonstração da homogeneidade intra e entre lotes;

II - simulação das condições do processo;

III - testes de desafio/pior caso, os quais determinam a robustez do processo; e

IV - controle dos parâmetros do processo monitorados durante as corridas normais de produção para se obter informações adicionais sobre a confiabilidade do processo.

Seção II - Escopo da Validação

Art. 465. Deve haver um sistema eficiente e apropriado, incluindo estrutura organizacional e da documentação, pessoal suficiente e recursos financeiros para a realização da validação no prazo previsto.

Parágrafo único. A Gerência e as pessoas responsáveis pela Garantia da Qualidade devem estar envolvidas.

Art. 466. Os responsáveis pela realização da validação devem possuir experiência e qualificação apropriadas e representar diferentes departamentos dependendo do trabalho de validação a ser realizado.

Art. 467. Deve haver um programa específico para as atividades de validação.

Art. 468. A validação deve ser realizada de um modo estruturado, de acordo com procedimentos e protocolos documentados.

Art. 469. A validação deve ser realizada:

- I - para instalações, equipamentos, utilidades (ex: água, ar, ar comprimido, vapor), sistemas, processos e procedimentos;
- II - em intervalos periódicos; e
- III - quando mudanças maiores forem introduzidas.

Parágrafo único. Requalificações ou revalidações periódicas podem ser substituídas, quando apropriado, pela avaliação periódica dos dados e informações.

Art. 470. A validação deve ser realizada de acordo com protocolos escritos.

Parágrafo único. Ao final, deve ser elaborado um relatório da validação.

Art. 471. A validação deve ser conduzida durante um período de tempo, por exemplo, até que sejam avaliados no mínimo três lotes consecutivos (escala industrial) para demonstrar a consistência do processo. Situações de "piores casos" devem ser consideradas.

Art. 472. Deve haver uma clara distinção entre controle em processo e validação.

Parágrafo único. O controle em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorar o processo continuamente.

Art. 473. Quando uma nova fórmula ou método de fabricação é adotado, devem ser tomadas medidas para demonstrar a sua adequabilidade ao processo de rotina.

Parágrafo único. O processo definido, utilizando materiais e equipamentos especificados, deve resultar em rendimento consistente de um produto de qualidade requerida.

Art. 474. Os fabricantes devem identificar o que é necessário validar para provar que os aspectos críticos de suas operações estão sob controle.

§ 1º Mudanças significativas nas instalações, equipamentos, sistemas e processos que possam afetar a qualidade do produto devem ser validadas.

§ 2º Uma avaliação de risco deve ser utilizada para determinar o escopo e a extensão da validação.

CAPÍTULO IV - QUALIFICAÇÃO

Art. 475. A qualificação deve estar completa antes da validação ser conduzida.

Parágrafo único. O processo de qualificação deve constituir-se em processo sistemático e lógico, bem como ser iniciado pelas fases de projeto das instalações, equipamentos e utilidades.

Art. 476. Dependendo da função e operação do equipamento, utilidade ou sistema, em determinadas situações, somente se fazem necessárias a qualificação de instalação (QI) e a qualificação de operação (QO), assim como a operação correta do equipamento, utilidades ou sistemas pode ser considerada um indicador suficiente de seu desempenho (QD).

Parágrafo único. Os equipamentos, utilidades e sistemas devem ser periodicamente monitorados e calibrados, além de ser submetidos à manutenção preventiva.

Art. 477. Os principais equipamentos, bem como as utilidades e sistemas críticos, necessitam da qualificação de instalação (QI), de operação (QO) e de desempenho (QD).

CAPÍTULO V - CALIBRAÇÃO E VERIFICAÇÃO

Art. 478. A calibração e verificação de equipamentos, instrumentos e outros aparelhos, utilizados na produção e controle de qualidade, devem ser realizadas em intervalos regulares.

Art. 479. O pessoal responsável pela realização da calibração e manutenção preventiva deve possuir treinamento e qualificação apropriados.

Art. 480. Um programa de calibração deve estar disponível e deve fornecer informações tais como padrões de calibração e limites, pessoas designadas, intervalos de calibração, registros e ações a serem adotadas quando forem identificados problemas.

Art. 481. Os padrões utilizados em calibração devem ser rastreáveis à Rede Brasileira de Calibração.

Art. 482. Os equipamentos, instrumentos e outros aparelhos calibrados devem ser etiquetados, codificados ou de alguma forma identificados para indicar o status de calibração e a data da próxima recalibração.

Art. 483. Quando o equipamento, o instrumento ou outro aparelho não for utilizado por certo período de tempo, seu estado de funcionamento e calibração devem ser verificados antes do uso com intuito de demonstrar satisfatoriedade.

CAPÍTULO VI - PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO

Art. 484. O PMV deve conter os elementos chave do programa de validação. Deve ser conciso e claro, bem como conter, no mínimo:

- I - uma política de validação;
- II - estrutura organizacional das atividades de validação;
- III - sumário/relação das instalações, sistemas, equipamentos e processos que se encontram

validados e dos que ainda deverão ser validados (situação atual e programação);
IV - modelos de documentos (ex: modelo de protocolo e de relatório) ou referência a eles;
V - planejamento e cronograma;
VI - controle de mudanças; e
VII - referências a outros documentos existentes.

CAPÍTULO VII - PROTOCOLOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 485. Devem existir protocolos de qualificação e validação que descrevam os estudos a serem conduzidos.

Art. 486. Os protocolos devem incluir, no mínimo, as seguintes informações:

I - objetivos do estudo;
II - local/planta onde será conduzido o estudo;
III - responsabilidades;
IV - descrição dos procedimentos a serem seguidos;
V - equipamentos a serem usados, padrões e critérios para produtos e processos relevantes;
VI - tipo de validação;
VII - processos e/ou parâmetros;
VIII - amostragem, testes e requisitos de monitoramento; e
IX - critérios de aceitação.

Art. 487. Deve haver uma descrição de como os resultados dos estudos de qualificação e validação serão analisados.

Art. 488. O protocolo deve estar aprovado antes do início da validação propriamente dita. Qualquer mudança no protocolo deve ser aprovada antes de ser adotada.

CAPÍTULO VIII - RELATÓRIOS DE QUALIFICAÇÃO E VALIDAÇÃO

Art. 489. Devem ser elaborados relatórios das qualificações e validações realizadas.

Art. 490. Os relatórios devem refletir os protocolos seguidos e contemplar, no mínimo, o título, o objetivo do estudo, bem como fazer referência ao protocolo, detalhes de materiais, equipamentos, programas e ciclos utilizados e ainda, os procedimentos e métodos que foram utilizados.

Art. 491. Os resultados devem ser avaliados, analisados e comparados com os critérios de aceitação previamente estabelecidos.

§ 1º Os resultados devem atender aos critérios de aceitação.

§ 2º Desvios e resultados fora dos limites devem ser investigados pela empresa.

§ 3º Se os desvios forem aceitos, devem ser justificados.

§ 4º Quando necessário, devem ser conduzidos estudos adicionais.

Art. 492. Os Departamentos responsáveis pelos trabalhos de qualificação e validação devem aprovar o relatório completo.

Art. 493. A conclusão do relatório deve expressar de forma clara se a qualificação e/ou validação foi considerada bem sucedida.

Art. 494. A Garantia da Qualidade deve aprovar o relatório depois da revisão final. O critério de aprovação deve estar de acordo com o sistema de garantia da qualidade da empresa.

Art. 495. Quaisquer desvios encontrados durante o processo de validação devem ser investigados e documentados. Podem ser necessárias ações corretivas.

CAPÍTULO IX - ESTÁGIOS DA QUALIFICAÇÃO

Art. 496. Existem quatro estágios de qualificação:

- I - qualificação de projeto (QP);
- II - qualificação de instalação (QI);
- III - qualificação de operação (QO); e
- IV - qualificação de desempenho (QD).

Art. 497. Todos os procedimentos para operação, manutenção e calibração devem ser preparados durante a qualificação.

Art. 498. Devem ser realizados treinamentos dos operadores e os registros devem ser mantidos.

Seção I - Qualificação de Projeto

Art. 499. A qualificação de projeto deve fornecer evidências documentadas de que as especificações do projeto foram atendidas de acordo com os requerimentos do usuário e as Boas Práticas de Fabricação.

Seção II - Qualificação de Instalação

Art. 500. A qualificação de instalação deve fornecer evidências documentadas de que a instalação foi finalizada de forma satisfatória.

Art. 501. Especificações de compra, desenhos, manuais, listas de partes dos equipamentos e detalhes do fornecedor devem ser verificados durante a qualificação de instalação.

Art. 502. Instrumentos de controle e medidas devem ser calibrados.

Seção III - Qualificação de Operação

Art. 503. A qualificação operacional deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes operam de acordo com as especificações operacionais.

Art. 504. Os testes devem ser desenhados para demonstrar operação satisfatória nas faixas normais de operação, bem como nos limites de suas condições operacionais (incluindo condições de pior caso).

Art. 505. Os controles de operação, alarmes, interruptores, painéis e outros componentes operacionais devem ser testados.

Art. 506. As medidas realizadas de acordo com uma abordagem estatística devem ser minuciosamente descritas.

Seção IV - Qualificação de Desempenho

Art. 507. A qualificação de desempenho deve fornecer evidências documentadas de que as utilidades, sistemas ou equipamentos e todos os seus componentes demonstrem desempenho consistente de acordo com as especificações de uso em rotina.

Art. 508. Os resultados dos testes devem ser coletados durante um período de tempo para demonstrar consistência.

Seção V - Requalificação

Art. 509. A requalificação deve ser realizada de acordo com um cronograma definido.

Parágrafo único. A frequência de requalificação pode ser determinada com base em fatores como a análise de resultados relacionados com a calibração, verificação e manutenção.

Art. 510. Deve haver requalificação periódica, bem como requalificação após mudanças (tais como mudanças em utilidades, sistemas, equipamentos, trabalhos de manutenção e deslocamentos).

Parágrafo único. Pode haver um programa de revisão periódica para os equipamentos que forneça suporte para a avaliação da periodicidade da requalificação.

Art. 511. A necessidade de requalificação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.

Seção VI - Revalidação

Art. 512. Processos e procedimentos devem ser submetidos à revalidação para garantir que se mantenham capazes de atingir os resultados esperados.

Art. 513. A necessidade de revalidação após mudanças deve ser considerada pelo procedimento de controle de mudanças.

Art. 514. A revalidação deve ser feita de acordo com um cronograma definido.

Art. 515. A frequência e a extensão da revalidação periódica devem ser determinadas com base em uma avaliação de risco e na revisão de dados históricos (programa de revisão periódica).

Seção VII - Revalidação Periódica

Art. 516. Devem ser realizadas revalidações periódicas, para verificar mudanças no processo que podem ocorrer gradualmente ao longo de um período de tempo, ou pelo desgaste dos equipamentos.

Art. 517. Quando uma revalidação periódica for realizada, os seguintes documentos devem ser considerados:

- I - fórmula mestra e especificações;
- II - procedimentos operacionais;
- III - registros (ex., registros de calibração, manutenção e limpeza); e
- IV - métodos analíticos.

Seção VIII - Revalidação após Mudanças

Art. 518. A revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade do produto e/ou as características do produto.

Parágrafo único. A revalidação deve ser considerada como parte do procedimento de controle de mudança.

Art. 519. A extensão da revalidação depende da natureza e da significância da mudança.

Art. 520. As mudanças não devem afetar adversamente a qualidade do produto ou as características do processo.

Art. 521. As mudanças que requeiram revalidação devem ser definidas no plano de validação e podem incluir:

- I - alteração de materiais de partida (incluindo propriedades físicas como densidade, viscosidade ou distribuição de tamanho de partículas, que afetem o processo ou produto);
- II - alteração do fabricante de matérias-primas;
- III - transferência de processo para outra planta (incluindo mudança de instalações que influenciem

- o processo);
- IV - alterações do material de embalagem primária (ex: substituição de plástico por vidro);
- V - alterações no processo de fabricação (ex: tempos de mistura, temperaturas de secagem);
- VI - alterações no equipamento (ex: adição de sistemas de detecção automática, instalação de novo equipamento, revisões maiores do maquinário ou dos aparatos e avarias);
- VII - alterações na área de produção e sistemas de suporte (ex: rearranjo de áreas, novo método de tratamento de água);
- VIII - aparecimento de tendências de qualidade negativas;
- IX - aparecimento de novas descobertas baseadas no conhecimento corrente (ex: novas tecnologias); e
- X - alterações em sistemas de suporte;

Parágrafo único. Alterações de equipamentos que envolvam a substituição do equipamento por um equivalente normalmente não requerem revalidação. Por exemplo, uma bomba centrífuga nova que esteja substituindo um modelo mais antigo não necessariamente implica revalidação.

CAPÍTULO X - CONTROLE DE MUDANÇAS

Art. 522. A empresa deve estabelecer um sistema de gerenciamento de mudanças com o objetivo de manter sob controle as alterações que venham a ter impacto sobre sistemas e equipamentos qualificados, bem como sobre processos e procedimentos já validados, podendo ou não ter influência na qualidade dos produtos fabricados.

Art. 523. O procedimento deve descrever as ações a serem adotadas, incluindo a necessidade e a extensão da qualificação ou validação a serem realizadas.

Art. 524. As mudanças devem ser formalmente requisitadas, documentadas e aprovadas antes da implementação. Os registros devem ser mantidos.

CAPÍTULO XI - PESSOAL

Art. 525. Deve ser demonstrado que o pessoal possui qualificação apropriada, quando relevante.

Art. 526. O pessoal que requer qualificação inclui, por exemplo:

- I - analistas de laboratório;
- II - pessoal responsável pela execução de procedimentos críticos;
- III - pessoal responsável por realizar entrada de dados em sistemas computadorizados; e
- IV - avaliadores de risco.

TÍTULO VI - ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO **CAPÍTULO I - EXIGÊNCIAS GERAIS PARA SISTEMAS DE ÁGUA PARA USO FARMACÊUTICO**

Art. 527. Os sistemas de produção, armazenamento e distribuição de água para uso farmacêutico devem ser planejados, instalados, validados e mantidos de forma a garantir a produção de água de qualidade apropriada.

§ 1º Os sistemas não devem ser operados além de sua capacidade planejada.
§ 2º A água deve ser produzida, armazenada e distribuída de forma a evitar contaminação microbiológica, química ou física.

Art. 528. Qualquer manutenção ou modificação não planejada deve ser aprovada pela Garantia da Qualidade.

Art. 529. As fontes de água e a água tratada devem ser monitoradas regularmente quanto à qualidade química e microbiológica.

§ 1º O desempenho dos sistemas de purificação, armazenamento e distribuição deve ser monitorado.

§ 2º Os registros dos resultados do monitoramento e das ações tomadas devem ser mantidos por um período definido de tempo.

Art. 530. O grau de tratamento da água deve considerar a natureza e o uso pretendido do intermediário ou produto terminado, bem como a etapa no processo de produção na qual a água é utilizada.

Art. 531. Quando a sanitização química dos sistemas de água fizer parte do programa de controle de biocontaminação, deve ser utilizado um procedimento para garantir que o agente sanitizante foi retirado com eficácia.

CAPÍTULO II - ESPECIFICAÇÕES DE QUALIDADE DA ÁGUA

Seção I - Água Potável

Art. 532. A água potável deve ser fornecida sob pressão positiva contínua em um sistema de encanamento sem quaisquer defeitos que possam levar à contaminação de qualquer produto.

Art. 533. Devem ser realizados testes periodicamente para confirmar que a água atende aos padrões exigidos para água potável.

Seção II - Água Purificada

Art. 534. A água purificada deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 535. O sistema de purificação de água deve ser projetado de forma a evitar a contaminação e proliferação microbiológicas.

Seção III - Água para Injetáveis

Art. 536. A água para injetáveis deve cumprir com as especificações das farmacopéias aceitas pela ANVISA.

Art. 537. A água para injetáveis deve ser utilizada em preparações de produtos estéreis.

Parágrafo único. A água para injetáveis também deve ser utilizada no enxágüe final após limpeza de equipamentos e componentes que entram em contato com produtos estéreis.

Art. 538. O vapor, quando entrar em contato com um produto estéril em seu recipiente final ou em equipamentos para preparação de produtos estéreis, deve atender às especificações para água para injetáveis, quando condensado.

CAPÍTULO III - MÉTODOS DE PURIFICAÇÃO DA ÁGUA

Seção I - Considerações Gerais

Art. 539. O método escolhido de purificação da água, ou seqüência de etapas de purificação, deve ser apropriado à aplicação em questão.

Parágrafo único. Os seguintes itens devem ser considerados ao selecionar o método de tratamento da água:

- I - a especificação da qualidade da água;
- II - o rendimento ou eficiência do sistema de purificação;
- III - a qualidade da água de alimentação e as alterações sazonais; e
- IV - a confiabilidade e a robustez dos equipamentos de tratamento de água em funcionamento.

Art. 540. As especificações para os equipamentos de purificação da água, sistemas de armazenamento e distribuição devem considerar os seguintes itens:

- I - risco de contaminação a partir de lixívias de materiais de contato;
- II - impacto adverso de materiais de contato adsorvíveis;
- III - projeto que permita a sanitização do sistema, quando exigido;
- IV - resistência à corrosão;
- V - ser livre de vazamentos;
- VI - configuração para evitar a proliferação microbológica;
- VII - tolerância a agentes de limpeza e sanitização (térmicos e/ou químicos);
- VIII - capacidade do sistema e exigências de produção; e
- IX - instalação de todos os instrumentos, pontos de amostragem necessários para permitir que todos os parâmetros críticos do sistema sejam monitorados.

Art. 541. O projeto, a configuração e o desenho dos equipamentos de purificação da água e dos sistemas de armazenamento e distribuição também devem considerar as seguintes variáveis físicas:

- I - espaço disponível para a instalação;
- II - cargas estruturais sobre os prédios;
- III - possibilidade de acesso adequado para manutenção; e
- IV - capacidade de manusear produtos químicos de regeneração e sanitização química com segurança.

Seção II - Produção de Água Potável

Art. 542. A qualidade da água potável deve ser monitorada de forma rotineira.

§ 1º Devem ser realizados testes adicionais, caso haja qualquer alteração na fonte da água bruta, nas técnicas de tratamento ou na configuração do sistema.

§ 2º Se a qualidade da água potável mudar significativamente, o uso direto dessa água em processos farmacêuticos, ou como água de alimentação para etapas posteriores de tratamento, deve ser revisto e o resultado da revisão deve ser documentado.

Art. 543. Nos casos em que a água potável for derivada de um sistema próprio para o tratamento de água bruta, as etapas de tratamento da água utilizadas e a configuração do sistema devem ser documentadas.

Parágrafo único. As alterações no sistema ou em seu funcionamento não devem ser realizadas até que se conclua a revisão e a alteração seja aprovada pela Garantia da Qualidade.

Art. 544. Nos casos em que a água potável é armazenada e distribuída, os sistemas de armazenamento devem permitir a manutenção da qualidade da água antes do seu uso.

§ 1º Após qualquer armazenamento, devem ser realizados testes de acordo com uma metodologia definida.

§ 2º Quando a água é armazenada, o seu uso deve garantir uma renovação suficiente para prevenir estagnação.

Art. 545. O equipamento e os sistemas utilizados para produzir água potável devem permitir a drenagem e sanitização.

Parágrafo único. Os tanques de armazenamento devem ser fechados com respiradores protegidos adequadamente e devem permitir a inspeção visual, drenagem e sanitização.

Seção III - Produção de Água Purificada

Art. 546. Os seguintes itens devem ser considerados ao configurar um sistema de purificação de água:

- I - a qualidade da água de alimentação e sua variação sazonal;
- II - a especificação exigida de qualidade da água;
- III - a seqüência exigida de etapas de purificação;
- IV - a extensão exigida do pré-tratamento para proteger os passos finais de purificação;
- V - a otimização do desempenho, incluindo rendimento e eficiência da unidade de tratamento;
- VI - a localização adequada dos pontos de amostragem, de forma a evitar contaminação; e
- VII - a adoção de instrumentos para medida de alguns parâmetros do sistema, por exemplo: fluxo, pressão, temperatura, condutividade, pH e carbono orgânico total.

Art. 547. Deve ser feita a avaliação periódica de possíveis contaminações microbiológicas de filtros de areia, filtros multi-meios, leitos de carvão ativado e abrandadores, no caso da existência destes.

§ 1º Devem ser adotadas medidas para o controle de contaminação, como retrolavagem, sanitização química ou térmica e regeneração freqüente, de forma a evitar a contaminação do sistema e formação de biofilmes.

§ 2º Deve-se considerar a possibilidade de todos os componentes de tratamento da água serem mantidos com fluxo contínuo para inibir o crescimento de microorganismos.

Art. 548. Devem ser adotados mecanismos de controle microbiológico e sanitização para os sistemas de água purificada mantidos em temperatura ambiente, pois esses são particularmente suscetíveis à contaminação microbiológica, principalmente quando os equipamentos ficarem estáticos durante períodos de pouca ou nenhuma demanda de água.

Seção IV - Produção de Água para Injetáveis

Art. 549. Os seguintes itens devem ser considerados no planejamento de um sistema de produção de água para injetáveis:

- I - a qualidade da água de alimentação;
- II - a especificação exigida de qualidade da água
- III - a otimização do tamanho do gerador de água, a fim de evitar freqüentes inícios/paradas do sistema; e
- IV - as funções de descarga e esvaziamento.

CAPÍTULO IV - SISTEMAS DE PURIFICAÇÃO, ARMAZENAMENTO E DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA

Seção I - Geral

Art. 550. O sistema de armazenamento e distribuição deve ser configurado para evitar a recontaminação da água após o tratamento e deve ser submetido a uma combinação de monitoramento online e offline para garantir que a especificação apropriada da água seja mantida.

Seção II - Materiais que Entram em Contato com Sistemas de Água para Uso Farmacêutico

Art. 551. Os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico, incluindo a tubulação, válvulas e armações, lacres, diafragmas e instrumentos devem ser selecionados para satisfazer os seguintes objetivos:

- I - compatibilidade: todos os materiais usados devem ser compatíveis com a temperatura e as substâncias químicas utilizadas pelo sistema ou dentro dele;
- II - prevenção de vazamento: todos os materiais que entram em contato com a água para uso farmacêutico não podem apresentar vazamentos dentro da faixa de temperatura de trabalho;
- III - resistência à corrosão: a água purificada e a água para injetáveis são altamente corrosivas. Para evitar falha do sistema e contaminação da água, os materiais selecionados devem ser apropriados, o processo de soldagem deve ser controlado cuidadosamente, e todos os vedantes e componentes devem ser compatíveis com a tubulação utilizada. O sistema deve ser submetido à passivação após a instalação inicial ou após modificação. Quando a passivação é realizada, o sistema deve ser

totalmente limpo antes do uso, e o processo de passivação deve ser realizado em consonância com um procedimento documentado claramente definido;

IV - acabamento interno liso: devem ser utilizadas superfícies internas lisas que ajudam a evitar aspereza e fissuras no sistema de água para uso farmacêutico;

V - soldagem: os materiais selecionados do sistema devem ser facilmente soldados, de forma controlada;

VI - desenho de flanges ou juntas: quando são utilizadas flanges ou juntas, devem ter desenho higiênico ou sanitário. Devem ser realizadas verificações para garantir que os lacres corretos são usados e que estão encaixados e ajustados corretamente;

VII - documentação: todos os componentes do sistema devem ser plenamente documentados; e

VIII - materiais: devem ser utilizados materiais adequados que possam ser considerados como elementos sanitários do sistema.

Seção III - Sanitização do Sistema e Controle da Carga Microbiológica

Art. 552. Os equipamentos de tratamento de água e os sistemas de armazenamento e distribuição utilizados para água purificada e água para injetáveis devem ser projetados a fim de evitar a contaminação microbiológica durante o uso e proporcionar o emprego de técnicas de sanitização ou esterilização do sistema após intervenções para manutenção ou modificação.

Parágrafo único. As técnicas de sanitização ou esterilização empregadas devem ser consideradas durante o planejamento do projeto do sistema e seu desempenho deve ser comprovado durante as atividades de qualificação.

Art. 553. Sistemas que funcionam e são mantidos em temperaturas elevadas, na faixa de 70-80°C, em geral, são menos suscetíveis à contaminação microbiológica do que sistemas mantidos em temperaturas mais baixas.

Parágrafo único. Quando se exigem temperaturas mais baixas, devido aos processos de tratamento de água empregados ou às exigências de temperatura para a água em uso, devem ser tomadas precauções especiais pra evitar o ingresso e a proliferação de contaminantes microbiológicos.

Seção IV - Capacidade de Recipientes para Armazenamento

Art. 554. A capacidade do recipiente de armazenamento deve ser determinada com base nos seguintes requisitos:

- I - é necessário estabelecer uma capacidade intermediária entre a capacidade de geração do sistema de água e o consumo nos diferentes pontos de uso;
- II - o equipamento de tratamento da água deve funcionar continuamente por períodos significativos de tempo para evitar ineficiência e desgaste, o que ocorre quando o equipamento é ligado e desligado com frequência; e
- III - a capacidade deve ser suficiente para oferecer reserva de curto prazo em caso de falha do equipamento de tratamento da água ou de incapacidade de produção devido à sanitização ou ciclo de regeneração.

Seção V - Controle de Contaminação de Recipientes para Armazenamento

Art. 555. Os seguintes itens devem ser considerados para o controle eficiente de contaminação:

I - o espaço entre a superfície da água e a tampa do reservatório é uma área de risco em que gotas de água e ar podem entrar em contato em temperaturas que incentivam a proliferação de microorganismos;

II - os reservatórios devem ser configurados para evitar zonas mortas em que possa haver contaminação microbiológica;

III - filtros de ventilação são colocados em reservatórios para permitir que o nível interno de líquido flutue. Os filtros devem reter bactérias, devem ser hidrofóbicos e devem ser configurados idealmente para permitir teste de integridade no local. Testes offline também são aceitáveis; e

IV - quando são utilizadas válvulas de alívio de pressão e discos de ruptura em reservatórios para protegê-los contra pressurização excessiva, tais componentes devem ter desenho sanitário.

Seção VI - Exigências para a Tubulação de Distribuição de Água

Art. 556. A distribuição de água purificada e de água para injetáveis deve ser realizada utilizando preferencialmente um anel de circulação contínua.

Parágrafo único. A proliferação de contaminantes dentro do tanque de armazenamento e do anel de distribuição deve ser controlada.

Art. 557. A filtração não deve ser utilizada nos anéis de distribuição ou em pontos de uso para controlar a biocontaminação. Tais filtros podem mascarar a contaminação do sistema.

Art. 558. Quando trocadores de calor são empregados para aquecer ou resfriar água para uso farmacêutico dentro de um sistema, devem ser tomadas precauções para evitar que o equipamento de aquecimento ou resfriamento contamine a água.

Art. 559. As bombas de circulação devem ter desenho sanitário que evitem a contaminação do sistema.

Art. 560. A utilização de técnicas de controle de biocontaminação deve ser considerada isoladamente ou em conjunto, a fim de evitar a utilização de água fora das especificações estabelecidas.

CAPÍTULO V - CONSIDERAÇÕES OPERACIONAIS

Seção I - Qualificação

Art. 561. Todos os sistemas de água para uso farmacêutico são considerados sistemas críticos de qualidade e de impacto direto, portanto devem ser qualificados.

Art. 562. O processo de qualificação deve seguir procedimentos previamente escritos e aprovados. Os dados obtidos devem ser devidamente registrados e revisados para aprovação.

Art. 563. Devem ser consideradas no processo de qualificação possíveis variações sazonais que venham a afetar a qualidade da água para uso farmacêutico.

Seção II - Monitoramento Contínuo do Sistema

Art. 564. Após a conclusão da qualificação do sistema de água, deve ser realizada revisão dos dados obtidos, adotadas ações corretivas e adequação dos procedimentos operacionais, caso necessário. Após a revisão, deve ser estabelecido um plano de monitoramento de rotina.

Art. 565. O monitoramento deve incluir uma combinação de monitoramento online de parâmetros de processo, bem como testes offline para verificação do atendimento às especificações químicas e microbiológicas.

§ 1º As amostras offline devem ser coletadas de pontos de uso e pontos específicos de amostragem.
§ 2º As amostras dos pontos de uso devem ser coletadas de forma similar à adotada quando a água está sendo utilizada.

Art. 566. Devem ser realizados testes para garantir o cumprimento da especificação farmacopéica.

Art. 567. Deve ser realizada análise de tendência dos dados de monitoramento.

CAPÍTULO VI - MANUTENÇÃO DE SISTEMAS DE ÁGUA

Art. 568. Deve ser estabelecido um programa de manutenção do sistema de água, que considere os seguintes itens:

- I - frequência definida para equipamentos e instrumentos do sistema;
- II - programa de calibração;
- III - procedimentos para tarefas específicas;
- IV - controle das peças a serem utilizadas;
- V - cronograma e instruções de manutenção;
- VI - registro, revisão e aprovação do serviço executado; e
- VII - registro e revisão de problemas e falhas durante a manutenção.

CAPÍTULO VII - REVISÕES DO SISTEMA

Art. 569. Os sistemas de água (água purificada e água para injetáveis) devem ser revisados em intervalos regulares adequados.

§ 1º A equipe de revisão deve incluir representantes das áreas de engenharia, garantia da qualidade, operações e manutenção.

§ 2º A revisão deve considerar tópicos tais como:

- I - mudanças realizadas desde a última revisão;
- II - desempenho do sistema;
- III - confiabilidade;

IV - tendências de qualidade;
V - falhas;
VI - investigações;
VII - resultados fora de especificação obtidos durante monitoramento;
VIII- alterações na instalação;
IX - atualização da documentação de instalação;
X - livros de registros; e
XI - situação da lista atual de procedimentos operacionais.

TÍTULO VII - SISTEMAS DE INFORMAÇÃO COMPUTADORIZADOS

Art. 570. A introdução de um sistema de informação computadorizado na cadeia produtiva, incluindo armazenagem, distribuição e controle de qualidade não exige a necessidade de atender a outros itens da norma.

§ 1º Quando sistemas computadorizados substituírem operações manuais, não pode haver impacto na qualidade do produto.

§ 2º Deve-se considerar o risco de perder aspectos de qualidade do sistema anterior pela redução do envolvimento dos operadores.

Art. 571. Deve existir cooperação entre o pessoal chave e as pessoas responsáveis pelo sistema computadorizado.

§ 1º As pessoas que ocupam posições de responsabilidade devem possuir treinamento para o gerenciamento e utilização dos sistemas que se encontram sob sua responsabilidade.

§ 2º Deve-se assegurar que pessoas com conhecimento necessário estejam disponíveis para assessorar nos aspectos de projeto, desenvolvimento, validação e operação do sistema computadorizado.

Art. 572. A extensão da validação depende de uma série de fatores, incluindo o uso pretendido do sistema, o tipo de validação a ser realizada (retrospectiva, concorrente e prospectiva) e inserção de novos elementos.

Art. 573. A validação deve ser considerada parte do ciclo de vida de um sistema computadorizado, que compreende as etapas de planejamento, especificação, programação, teste, documentação, operação, monitoramento, manutenção e mudança.

Art. 574. Os sistemas computadorizados devem ser instalados em locais onde fatores externos não interfiram em seu funcionamento.

Art. 575. Deve existir uma documentação detalhada do sistema e essa deve ser mantida atualizada. Esta descrição pode incluir diagramas do sistema e sua infra-estrutura tecnológica (hardware, software etc.).

Parágrafo único. Devem estar descritos os princípios, objetivos, itens de segurança, alcance do sistema e suas principais características de uso, interface com outros sistemas e procedimentos.

Art. 576. O software é um componente crítico do sistema informatizado. O usuário do sistema computadorizado deve garantir que todos os passos de construção do software foram realizados de acordo com o sistema de garantia da qualidade.

Art. 577. O sistema deve incluir, quando aplicável, a verificação da entrada de dados e seu processamento.

Art. 578. Antes de iniciar a utilização de um sistema informatizado, deve-se testar e confirmar a capacidade do sistema em armazenar os dados desejados, assegurando infra-estrutura tecnológica necessária ao seu pleno funcionamento.

Parágrafo único. Quando houver substituição de um sistema manual por um informatizado, os dois devem funcionar em paralelo como parte dos testes e validação.

Art. 579. As entradas e modificações de dados somente podem ser realizadas por pessoas autorizadas.

§ 1º Devem ser tomadas medidas que não permitam que pessoas não autorizadas incluam, excluam ou alterem dados no sistema, podendo ser utilizadas medidas de segurança, tais como utilização de senhas, código pessoal, perfis de acesso, chaves ou acesso restrito aos terminais do sistema.

§ 2º Deve ser estabelecido um procedimento de gerenciamento de acesso, definindo como emitir, alterar e cancelar as senhas das pessoas que não são mais autorizadas a entrar ou alterar dados no sistema, incluindo a alteração da senha pessoal.

§ 3º Deve ser dada preferência a sistemas que permitam registrar a tentativa de acesso de pessoas não autorizadas.

Art. 580. Quando dados críticos são inseridos manualmente (exemplo: valor pesado, número de lote de um insumo pesado) deve haver uma conferência adicional assegurando a precisão dos dados inseridos.

Parágrafo único. A conferência pode ser realizada por um segundo operador ou por meios eletrônicos validados.

Art. 581. O sistema deve registrar a identificação dos operadores que entrem ou confirmem dados críticos. A autorização para alteração de dados deve ser restrita.

§ 1º Qualquer alteração de dados críticos deve ser documentada, descrevendo a razão da alteração.

§ 2º Quando houver alteração de dados, devem ser mantidos os registros de todas as entradas, alterações, usuários e datas.

Art. 582. As alterações em sistemas ou programas devem ser realizadas de acordo com procedimentos e metodologias de desenvolvimento de sistemas.

§ 1º Os procedimentos devem definir a validação, verificação, aprovação e implementação da mudança.

§ 2º Qualquer alteração deve ser registrada e implementada somente com a concordância da pessoa responsável pela parte envolvida do sistema.

§ 3º Qualquer alteração significativa deve ser validada.

Art. 583. Nos casos de auditorias de qualidade deve ser possível a obtenção de cópias impressas dos dados armazenados eletronicamente.

Art. 584. Os dados devem ser armazenados de forma segura, por meios físicos ou eletrônicos contra danos acidentais ou intencionais.

§ 1º Os dados armazenados devem ser verificados quanto à acessibilidade, durabilidade e exatidão.
§ 2º Caso seja proposta mudança nos equipamentos ou softwares, as verificações mencionadas devem ser realizadas em uma frequência apropriada para o meio de armazenamento em uso.

Art. 585. Os dados devem ser protegidos por meio da realização de cópias de segurança (backup) em intervalos regulares.

§ 1º Os dados de backup devem ser armazenados por um tempo definido e em local separado e seguro.

§ 2º Devem existir procedimentos que assegurem o processo de restauração e manutenção dos dados da cópia de segurança.

§ 3º Dados perdidos devem ser tratados como desvios.

Art. 586. Devem existir alternativas para os sistemas que estejam em operação, no caso de incidentes em seu funcionamento.

§ 1º O tempo necessário para implementar o uso destas alternativas deve estar relacionado com a possível urgência da necessidade em utilizá-los.

§ 2º A informação necessária para efetuar um recolhimento deve estar disponível em um curto espaço de tempo.

Art. 587. Os procedimentos a serem seguidos no caso de falhas ou interrupção do funcionamento do sistema devem ser definidos e validados.

Parágrafo único. Quaisquer falhas e medidas corretivas adotadas devem ser registradas.

Art. 588. Devem ser estabelecidos procedimentos para registrar e analisar os erros do sistema e permitir que sejam adotadas as medidas corretivas.

Art. 589. No caso da contratação de serviços de desenvolvimento e manutenção de sistemas computadorizados deve haver um contrato formal incluindo as responsabilidades do contratado.

Art. 590. Quando a liberação de lotes para a venda é realizada utilizando sistema computadorizado, o sistema deve reconhecer que somente a(s) pessoa(s) designada(s) pode(m) liberar os lotes e que seja registrado o responsável por efetuar esta operação.

TÍTULO VIII - BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Art. 591. Este Título complementa as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, considerando a necessidade de direcionamento específico do controle de medicamentos fitoterápicos.

Parágrafo único. Este Título trata exclusivamente de medicamentos fitoterápicos e não abrange a combinação de materiais de origem vegetal com os de origens animal e mineral, substâncias ativas isoladas, entre outras.

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS

Art. 592. Devido à complexidade inerente às plantas medicinais, a produção e o processamento exercem influência direta sobre a qualidade dos medicamentos fitoterápicos.

Parágrafo único. A aplicação das Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos Fitoterápicos é uma ferramenta essencial para garantir a qualidade do produto.

CAPÍTULO II - GARANTIA DE QUALIDADE

Art. 593. Além do uso de adequadas técnicas analíticas para caracterizar os medicamentos fitoterápicos, a garantia de qualidade também exige o controle das matérias-primas vegetais bem como processos e metodologias analíticas validadas.

Parágrafo único. Um sistema apropriado de garantia de qualidade deve ser aplicado na fabricação de medicamentos fitoterápicos.

CAPÍTULO III - SANITIZAÇÃO E HIGIENE

Art. 594. Devido à sua origem, os materiais vegetais podem conter contaminantes microbiológicos.

Parágrafo único. Para evitar alterações e reduzir qualquer tipo de contaminação, é necessário um nível adequado de sanitização e higiene em todas as etapas do processo de fabricação.

CAPÍTULO IV - VALIDAÇÃO

Art. 595. A empresa deve apresentar justificativa técnica para a determinação dos testes a serem utilizados durante a validação de limpeza e de processo.

CAPÍTULO V - AUTO-INSPEÇÃO

Art. 596. Ao menos um membro da equipe de auto-inspeção deve ter experiência e /ou qualificação técnica na área de medicamentos fitoterápicos.

CAPÍTULO VI - PESSOAL

Art. 597. A liberação de medicamentos fitoterápicos para o mercado deve ser autorizada por pessoa

que tenha experiência e qualificação técnica nos aspectos específicos do processamento e do controle de qualidade de medicamento fitoterápicos.

CAPÍTULO VII - TREINAMENTO

Art. 598. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ter treinamento adequado e periódico em Boas Práticas de Fabricação e em áreas de conhecimento específico, apropriadas a medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais.

CAPÍTULO VIII - HIGIENE PESSOAL

Art. 599. Todo pessoal envolvido na fabricação deve ser treinado em Boas Práticas de higiene pessoal, bem como ser protegido do contato com matérias-primas vegetais potencialmente alergênicas, por meio de roupa e equipamento de proteção individual adequados.

CAPÍTULO IX - EQUIPAMENTOS

Art. 600. Os equipamentos devem ser higienizados por meio de procedimentos específicos de limpeza adequados ao processo e devidamente validados, a fim de evitar contaminação.

CAPÍTULO X - AMOSTRAS E PADRÕES DE REFERÊNCIA

Seção I - Padrão de Referência para Identificação de Droga Vegetal

Art. 601. Na inexistência de monografia contendo descrição da droga vegetal em farmacopéias reconhecidas pela ANVISA, pode ser utilizado como referência, o laudo de identificação emitido por profissional habilitado ou a descrição em publicação técnico-científica indexada e perfil cromatográfico ou prospecção fitoquímica.

Seção II - Padrão de Referência para Controle de Qualidade da Matéria-Prima Ativa e do Medicamento Fitoterápico

Art. 602. O padrão de referência pode ser uma substância definida quimicamente (por exemplo, um componente ativo conhecido ou uma substância marcadora ou uma classe de compostos químicos presentes na matéria-prima vegetal) ou um extrato padrão.

§ 1º Deve-se utilizar padrões de referência oficializados pela Farmacopéia Brasileira ou outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda padrões de referência devidamente caracterizados.

§ 2º O padrão de referência deve ter qualidade apropriada para este fim.

§ 3º Todos os padrões de referência devem ser armazenados em condições apropriadas para evitar a degradação.

§ 4º Para os padrões de referência caracterizados deve-se apresentar laudo de análise completo, incluindo ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas (alta resolução), infravermelho,

ponto de fusão e/ou HPLC (pureza com base na área relativa do pico).
§ 5º O extrato padrão deve ser referenciado em relação a um padrão primário, para comprovação da identidade e do teor de marcador.

CAPÍTULO XI - DOCUMENTAÇÃO

Seção I - Especificações

Art. 603. As especificações para matérias-primas vegetais e medicamentos fitoterápicos têm o objetivo de definir a qualidade, e garantir a segurança e eficácia. As especificações devem incluir, ao menos, as seguintes informações, quando aplicável:

I - matéria-prima vegetal:

- a) Nomenclatura botânica oficial;
- b) parte da planta utilizada
- c) testes de identificação para princípios ativos ou marcadores conhecidos. Uma amostra de padrão deve ser disponibilizada para fins de identificação;
- d) descrição com base em exame visual (macroscópico) e/ou microscópico;
- e) testes de pureza e integridade, incluindo: cinzas totais e/ou cinzas insolúveis em ácido clorídrico, umidade, perda por secagem, pesquisa de matérias estranhas e metais pesados;
- f) testes para determinação de contaminação microbiológica, resíduos de pesticidas e fumigantes, radioatividade e micotoxinas, se aplicável;
- g) outros testes apropriados, incluindo solventes residuais utilizados na extração do derivado; e
- h) análises qualitativas e quantitativas sobre os princípios ativos e/ou marcadores quando conhecidos, ou classes de compostos químicos característicos da espécie.

II - medicamentos fitoterápicos:

- a) Testes para determinação de contaminação microbiológica;
- b) uniformidade de peso, tempo de desintegração, dureza e friabilidade, viscosidade, consistência e tempo de dissolução, quando aplicável;
- c) aparência física tais como, cor, odor, forma, tamanho e textura;
- d) perda por secagem ou conteúdo de água;
- e) testes de identificação, determinação qualitativa de substâncias relevantes das plantas (por exemplo, cromatogramas fingerprint);
- f) quantificação dos marcadores, e métodos analíticos disponíveis; e
- g) testes limite para solventes residuais.

Art. 604. As matérias-primas vegetais derivadas que contenham organismos geneticamente modificados devem cumprir as normas específicas vigentes.

Art. 605. Os testes de controle de qualidade e especificações para medicamentos fitoterápicos devem contemplar a determinação qualitativa e quantitativa dos principais componentes ativos.

§ 1º Se a atividade terapêutica dos constituintes for conhecida, esta informação deve constar da documentação.

§ 2º Nos casos em que a atividade terapêutica dos constituintes não puder ser determinada

quantitativamente, as especificações devem ser baseadas na determinação de marcadores.
§ 3º Em ambos os casos a especificação de teor deve estar definida.

Art. 606. Quando o medicamento fitoterápico possuir associações de espécies vegetais em que a determinação quantitativa de um marcador por espécie não for possível, poderá ser apresentado o perfil cromatográfico que contemple a presença de ao menos uma substância característica de cada espécie do medicamento, complementado pelo doseamento de pelo menos um marcador, desde que seja devidamente justificado.

CAPÍTULO XII - CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 607. Todo pessoal do controle de qualidade deve ter o conhecimento, experiência, qualificação técnica e ser treinado para realização de análises em droga vegetal, derivado de droga vegetal e medicamentos fitoterápicos.

TÍTULO IX - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 608. Fica concedido o prazo de um ano para elaboração de todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação dos sistemas computadorizados que já se encontrem instalados, devendo a conclusão dos estudos de validação ocorrer no prazo máximo de 3 (três) anos a partir da data de publicação dessa resolução.

Parágrafo único. Para os sistemas adquiridos a partir da data de publicação desta resolução, a validação deverá ser realizada antes do seu uso na rotina em que é aplicado.

Art. 609. A Diretoria Colegiada publicará atualizações desta resolução, com vistas ao acompanhamento do desenvolvimento de novas tecnologias do setor farmacêutico.

Art. 610. A inobservância ao disposto na presente resolução configura infração de natureza sanitária, na forma da Lei n.º 6437, de 20 de agosto de 1977, sujeitando o infrator às penalidades previstas nesse diploma legal.

Art. 611. Ficam revogadas a Portaria SVS/MS n.º 500, de 09 de outubro de 1997 e a Resolução RDC n.º 210, de 04 de agosto de 2003.

Art. 612. Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU

BRÁS

APARECIDO

BARBANO

ANEXO

Tabela 1 – Limites para contaminação microbiológica

Graus	Amostra de ar (UFC/m ³)	Placas de Sedimentação (diâmetro de 90mm) (UFC/4horas) ¹	de Placas de contato (diâmetro de 55mm) (UFC/placa)	Teste de contato das luvas (5 dedos) (UFC/luva)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹As placas individuais de sedimentação podem ser expostas por menos de 4 horas

Tabela 2 - Sistema de classificação do ar para a produção de produtos estéreis.

Grau	Em repouso		Em operação	
	Número máximo de partículas permitido/m ³		Número máximo de partículas permitido/m ³	
	? 0,5 µm	? 5,0 µm	? 0,5 µm	? 5,0 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Não definido	Não definido

Tabela 3 – Comparação entre os diferentes sistemas de classificação para áreas limpas, em repouso.

<i>OMS - GMP</i>	<i>Estados Unidos (habitual)</i>	<i>ABNT NBR ISO 14644-1</i>	<i>EC - GMP</i>
Grau A	Classe 100	ISO 4,8*	Grau A
Grau B	Classe 100	ISO 5	Grau B
Grau C	Classe 10.000	ISO 7	Grau C
Grau D	Classe 100.000	ISO 8	Grau D

* Fonte: *EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products. Revisão: novembro de 2008.*

RESOLUÇÃO-RDC Nº 47, DE 08 DE SETEMBRO DE 2009 (*)

DOU DE 19/01/2010

Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada 04 em agosto de 2009;

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que dispõe sobre o sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

considerando a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre o medicamento genérico e sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos;

considerando a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e o Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974 que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos;

considerando a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre as infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas penalidades;

considerando o direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde conforme previsto nos termos do inciso V do art. 7º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990;

considerando o direito à informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que apresentem, conforme o previsto pelo inciso III do art. 6º do Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 8078, de 11 de setembro de 1990;

considerando que compete à União cuidar da saúde e assistência pública, da proteção e garantia das pessoas portadoras de deficiência, nos termos do inciso II do art. 23 da Constituição;

considerando as disposições previstas pela Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, que dá prioridade de atendimento às pessoas que especifica, e dá outras providências;

considerando as disposições previstas pela Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências;

considerando as disposições previstas pelo Decreto nº 5.296, de 02 de dezembro de 2004, que Regulamenta a Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, que dá prioridade de atendimento às

peças que especifica, e a Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências;

considerando as diretrizes estabelecidas pela Comissão Brasileira de Braille - CBB, e pela Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT, quanto a utilização do sistema Braille;

considerando a Lei nº 8.926, de 9 de agosto de 1994, que torna obrigatória a inclusão, nas bulas de medicamentos, de advertências e recomendações sobre seu uso por pessoas de mais de 65 anos;

considerando o documento Standard Rules on the Equalization of Opportunities for Persons with Disabilities adotado pela Assembleia Geral das Organizações das Nações Unidas;

considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, e aprovada pelo CNS pela Resolução nº 338, de 20 maio de 2004, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos utilizados no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

considerando a importância do acesso à informação imparcial e de qualidade para orientar o autocuidado e a automedicação disposta no Report of the 4th WHO - Consultative Group on the Role of the Pharmacist;

considerando que as informações sobre medicamentos devem orientar pacientes e profissionais de saúde, favorecendo o uso racional de medicamentos, as bulas devem ser elaboradas com alto padrão de qualidade, com informações imparciais e fundamentadas cientificamente, mesmo quando estiverem dispostas em linguagem simplificada;

considerando que as bulas de medicamentos no mercado devem ser reavaliados e harmonizados em face da heterogeneidade e assimetria de informações;

considerando a necessidade de harmonizar a forma e o conteúdo das bulas de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil e unificar a regulamentação sobre o assunto;

considerando a competência da Anvisa, no cumprimento de suas atribuições regulamentares, quanto a implementação de ações para agilizar a operacionalização de suas atividades administrativas quanto ao registro, atualização e revalidação de produtos;

considerando a Medida Provisória nº 2.190-34, de 23 de agosto de 2001 que instituiu a isenção do recolhimento de taxa para acréscimo ou alteração de registro, referente a texto de bula;

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

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde.

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 2º Este Regulamento possui o objetivo de aprimorar a forma e o conteúdo das bulas de todos os

medicamentos registrados e notificados, comercializados no Brasil, visando garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos.

Seção II - Abrangência

Art. 3º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos registrados ou notificados na Anvisa.

Seção III - Definições

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico são adotadas as seguintes definições:

- I - advertências e precauções: instruções sobre medidas antecipadas ou avisos que favorecem o uso correto, prudente e seguro do medicamento para prevenir agravos à saúde e que podem indicar a limitação do uso do medicamento, mas que não o contra-indique;
- II - bula: documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional;
- III - bula em formato especial: bula fornecida à pessoa portadora de deficiência visual em formato apropriado para atender suas necessidades. Pode ser disponibilizada: em áudio ou em texto com formato passível de conversão para áudio utilizando um meio magnético (ex: disquetes), meio óptico (ex: CDs, DVDs), meio eletrônico (ex: cartão de memória, pen drive) ou serviços e recursos da internet (ex: correio eletrônico, World Wide Web - www); impressas em Braille ou com fonte ampliada;
- IV - bula para o paciente: bula destinada ao paciente, aprovada pela Anvisa, com conteúdo sumarizado, em linguagem apropriada e de fácil compreensão;
- V - bula para o profissional de saúde: bula destinada ao profissional de saúde, aprovada pela Anvisa, com conteúdo detalhado tecnicamente;
- VI - Bulário Eletrônico: base de dados disponibilizada no Portal da Anvisa que contém as últimas versões aprovadas dos textos de bulas de medicamentos ou outros documentos que possam substituí-las;
- VII - Bula Padrão: bula definida como padrão de informação para harmonização das bulas de medicamentos específicos, fitoterápicos, genéricos e similares, cujos textos são publicados no Bulário Eletrônico. Para os medicamentos específicos e fitoterápicos, as Bulas Padrão são elaboradas pela Anvisa. Para os medicamentos genéricos e similares, as Bulas Padrão são as bulas dos medicamentos eleitos como medicamentos de referência;
- VIII - contra-indicação: qualquer condição relativa a uma doença, ao doente ou a uma interação medicamentosa, que implique a não utilização do medicamento. Caso essa condição não seja observada, poderá acarretar efeitos nocivos graves à saúde do usuário do medicamento ou mesmo levá-lo a óbito;
- IX - deficiência visual: caracterizada como cegueira, quando a acuidade visual é igual ou menor que 0,05 no melhor olho, com a melhor correção óptica; ou como baixa visão, quando a acuidade visual está entre 0,3 e 0,05 no melhor olho, com a melhor correção óptica; ou nos casos em que a somatória da medida do campo visual em ambos os olhos for igual ou menor que 60°; ou na ocorrência simultânea de quaisquer das condições anteriores;
- X - destinação comercial: venda permitida para farmácias e drogarias;
- XI - destinação hospitalar: venda permitida para hospitais, clínicas e ambulatórios;
- XII - destinação institucional: venda permitida para os programas governamentais com destino aos postos de dispensação de medicamentos vinculados ao Sistema Único de Saúde;
- XIII - destinação profissional/ empresa especializada: venda permitida para profissionais ou empresa especializada;

XIV - embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos;

XV - embalagem hospitalar: embalagem secundária de medicamentos de venda com ou sem exigência de prescrição médica, utilizada para o acondicionamento de medicamentos com destinação hospitalar;

XVI - embalagem múltipla: embalagem secundária de medicamentos de venda sem exigência de prescrição médica dispensados exclusivamente nas embalagens primárias;

XVII - embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento;

XVIII - embalagem secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;

XIX - evento adverso: qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento;

XX - forma farmacêutica: estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos possuem após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com a adição de excipientes apropriados ou sem a adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração;

XXI - forma farmacêutica básica: tipo geral da forma farmacêutica (ex: cápsula, comprimido, suspensão, solução) que agrupa formas farmacêuticas específicas com características semelhantes;

XXII - forma farmacêutica específica: forma farmacêutica na maioria das vezes originária da forma farmacêutica básica, com a indicação da forma de apresentação e administração e de outras características da formulação (ex: aerossol, para diluição, para infusão). São agrupadas pela forma farmacêutica básica;

XXIII - frequência de reações adversas: proporção da ocorrência de experiência nociva entre os expostos a um dado medicamento que, para efeito de padronização, deve ser referenciada da seguinte forma: muito comum, comum (frequente), incomum (infrequente), rara e muito rara;

XXIV - gravidade de reações adversas: refere-se ao desfecho de uma reação após o uso do medicamento em um determinado paciente, classificada em graves e não graves. São consideradas graves as situações apresentadas a seguir: óbito; ameaça à vida, quando há risco de morte no momento do evento; hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, caracterizada como um atendimento hospitalar com necessidade de internação ou um prolongamento da internação devido a um evento adverso; incapacidade significativa ou persistente, quando ocorre uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal; anomalia congênita; qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento e evento clinicamente significativo, caracterizado como qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que ocasione a necessidade de intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização. Qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave é considerado não grave;

XXV - Guia de Redação de Bulas: documento publicado no Portal da Anvisa que apresenta alguns princípios de redação clara, concisa e acessível para o leitor de bulas;

XXVI - Guia de Submissão Eletrônica de Bulas: documento publicado no Portal da Anvisa que estabelece as orientações para a submissão dos arquivos eletrônicos das bulas dos medicamentos à Anvisa;

XXVII - incompatibilidade medicamentosa: interações do tipo físico-químicas que ocorrem

fora do organismo durante o preparo e administração dos medicamentos de uso parenteral, inviabilizando a terapêutica clínica. Pode ocorrer entre medicamento-medicamento, medicamento-solução, medicamento-veículo, medicamento-material de embalagem, medicamento-recipiente, medicamento-impureza e freqüentemente resultam no aparecimento de coloração diferente, precipitação ou turvação de uma solução, liberação de gás, formação de espuma ou inativação do princípio ativo;

XXVIII - interação medicamentosa: é uma resposta farmacológica ou clínica causada pela interação de medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-substância química, medicamento-exame laboratorial e não laboratorial, medicamento planta medicinal, medicamento-doença cujo resultado final pode ser a alteração dos efeitos desejados ou a ocorrência de eventos adversos;

XXIX - Memento Terapêutico: publicação de responsabilidade dos laboratórios oficiais destinada aos profissionais de saúde que contempla as informações técnico-científicas orientadoras sobre medicamentos disponibilizadas nas bulas dos profissionais de saúde, para a promoção do seu uso racional;

XXX - populações especiais: subgrupos de populações que apresentam características especiais, tais como: crianças, idosos, lactentes, gestantes, diabéticos, alérgicos a um ou mais componentes do medicamento, cardiopatas, hepatopatas, renais crônicos, celíacos, imunodeprimidos, atletas e outros que necessitam de atenção especial ao utilizar determinado medicamento;

XXXI - reação adversa a medicamentos: qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não-intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas, em seres humanos, para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica;

XXXII - restrição de uso: limitação de uso de um medicamento quanto à população alvo, podendo ser para uso pediátrico, para uso adulto ou para uso adulto e pediátrico;

XXXIII - restrição de prescrição: limitação de prescrição de um medicamento de acordo com a sua categoria de venda, podendo ser de venda sem exigência de prescrição médica, venda sob prescrição médica, com ou sem retenção de receita, de acordo com norma específica;

XXXIV - restrição de destinação: limitação do estabelecimento alvo para a venda do medicamento, sendo que uma mesma apresentação pode ter mais de uma destinação, podendo ser comercial, hospitalar, institucional e profissional/ empresa especializada;

XXXV - Sistema Braille: processo de leitura e escrita em relevo, com base em 64 (sessenta e quatro) símbolos resultantes da combinação de 6 (seis) pontos, dispostos em duas colunas de 3 (três) pontos;

XXXVI - severidade da reação adversa: a intensidade da reação adversa que pode ser classificada como: leve, quando não afeta a atividade cotidiana habitual do paciente; moderada, quando perturba ou altera a atividade cotidiana habitual do paciente; e severa (intensa), quando impede a atividade cotidiana habitual do paciente;

XXXVII - Uso restrito a hospitais: medicamentos cuja administração é permitida apenas em ambiente hospitalar, independente da restrição de destinação, definidos em norma específica;

e

XXXVIII - via de administração: local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado.

CAPÍTULO II - DA FORMA E CONTEÚDO DAS BULAS

Art. 5º Quanto à forma, as bulas dos medicamentos devem:

I - apresentar fonte Times New Roman no corpo do texto com tamanho mínimo de 10 pt (dez pontos) nas bulas para o paciente e 8 pt (oito pontos) nas bulas para o profissional de saúde, com espaçamento simples entre letras;
II - quando houver necessidade, o limite de redução do espaçamento entre letras será de -10% (menos dez por cento);
III - apresentar texto com espaçamento entre linhas de no mínimo 11 pt (onze pontos) nas bulas para o paciente e 9 pt (nove pontos) nas bulas para o profissional de saúde;
IV - apresentar colunas de texto com no mínimo 50 mm (cinquenta milímetros) de largura;
V - ter o texto alinhado à esquerda ou justificado, hifenizado ou não;
VI - utilizar caixa alta e negrito para destacar as perguntas e os itens de bula;
VII - possuir texto sublinhado e itálico apenas para nomes científicos;
VIII - ser impressas na cor preta em papel branco de forma que, quando a bula estiver sobre uma superfície, a visualização da impressão na outra face não interfira na leitura.

§ 1º Para a impressão de bulas em formato especial, com fonte ampliada, deve ser utilizada a fonte Verdana com tamanho mínimo de 24 pt (vinte e quatro pontos), com o texto corrido e não apresentar colunas.

§ 2º Para a impressão de bulas em formato especial, em Braille, o arranjo dos pontos e o espaçamento entre as celas Braille devem atender às diretrizes da Comissão Brasileira de Braille - CBB e das Normas Brasileiras de Acessibilidade editadas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT.

§ 3º Para a disponibilização da bula no Bulário Eletrônico e por meio de serviços e recursos de internet, o texto deve ser corrido e não apresentar colunas.

Art. 6º Quanto ao conteúdo, as bulas devem contemplar as informações preconizadas no Anexo I desta resolução, seguindo a ordem das partes e itens estabelecida.

§ 1º As bulas para o paciente devem conter os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações ao Paciente e Dizeres Legais e os seus textos devem:

- I - ser organizados na forma de perguntas e respostas;
- II - ser claros e objetivos sem a repetição de informações;
- III - ser escritos em linguagem acessível, com redação clara e concisa, conforme proposto no Guia de Redação de Bulas, de forma a facilitar compreensão do conteúdo pelo paciente; e
- IV - possuir termos explicativos após os termos técnicos, quando eles forem utilizados e se fizer necessária uma explicação para compreensão do conteúdo pelo paciente.

§ 2º As bulas para o profissional de saúde devem conter os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde e Dizeres Legais e os seus textos devem:

- I - ser organizados na forma de itens;
- II - ser claros e sem a repetição de informações, de forma a facilitar compreensão do conteúdo; e
- III - contemplar a referência a sinais, sintomas e doenças conforme a terminologia preconizada pela Classificação Internacional de Doenças, dispostas na publicação mais atualizada.

§ 3º É permitido suprimir itens de bula previstos no Anexo I ou partes deles, mediante justificativa técnica sobre sua não aplicabilidade para o medicamento, e realizar nova numeração dos itens, quando necessário.

§ 4º Pode ser exigida a inclusão de outras informações não previstas no caput deste artigo, conforme normas específicas de registro e de notificação de medicamentos.
§ 5º Todos os medicamentos devem possuir bulas para o paciente e bulas para o profissional de saúde, visando sua disponibilização no Bulário Eletrônico, por meio de serviços e recursos de internet e constituição do processo de registro do medicamento na Anvisa, independente do tipo de bula a ser disponibilizado na embalagem.

Art. 7º As bulas devem conter apenas as informações relativas às apresentações comercializadas dos medicamentos.

Art. 8º As bulas para o paciente devem contemplar informações sobre as apresentações comercializadas com a mesma forma farmacêutica básica e via de administração.

§ 1º Os medicamentos com formas farmacêuticas específicas de liberação modificada devem apresentar bulas distintas, de forma a conferir maior segurança na utilização dos medicamentos.

§ 2º Os medicamentos com formas farmacêuticas básicas e específicas que possuem concentrações com indicações terapêuticas diferentes, devem possuir bulas distintas, de forma a conferir maior segurança na utilização dos medicamentos.

§ 3º Os medicamentos com formas farmacêuticas injetáveis com mesma formulação e diferentes vias de administração podem possuir uma única bula.

Art. 9º 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.

Art. 10. As frases de advertências a serem inseridas nos textos das bulas devem seguir a redação definida em norma específica.

Seção I - Dos medicamentos que não possuem Bula Padrão

Art. 11. As bulas dos medicamentos que não possuem Bula Padrão devem ser elaboradas pelas empresas para cada produto obedecendo ao disposto nesta resolução, quanto à forma e conteúdo.

Parágrafo único. Os medicamentos dinamizados de notificação simplificada devem conter Folheto de Orientação ao Consumidor em substituição à bula, o qual deve apresentar os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações ao Paciente e Dizeres Legais, previstos no Anexo I desta resolução, com exceção do item "1. Para quê este medicamento é indicado?", conforme disposto em norma específica.

Art. 12. Os medicamentos de notificação simplificada podem ser dispensados da apresentação de bula, sendo esta substituída por rótulo, conforme norma específica.

Parágrafo único. Os medicamentos dinamizados de notificação simplificada devem conter Folheto de Orientação ao Consumidor, conforme disposto nesta resolução e em norma específica.

Seção II - Dos medicamentos que possuem Bula Padrão

Art. 13. As bulas dos medicamentos específicos e fitoterápicos que possuem Bula Padrão publicada no Bulário Eletrônico devem ser harmonizadas com esta e os campos:

- I - sinalizados com XXX na Bula Padrão e as informações relacionadas ao modo de usar devem ser preenchidos pela empresa de acordo com as características do produto aprovadas no registro;
- II - sublinhados na Bula Padrão não devem constar das bulas finais disponibilizadas para os medicamentos.

Art. 14. As bulas dos medicamentos genéricos e similares devem ser harmonizadas com as suas respectivas Bulas Padrão no tocante à forma e ao conteúdo relativo às informações sobre a eficácia e segurança para uso do medicamento.

§ 1º As bulas dos medicamentos genéricos e similares podem diferir das suas respectivas Bulas Padrão apenas nas informações específicas para cada produto, que devem estar de acordo com as características farmacotécnicas aprovadas no registro, contidas nas partes:

- I - Identificação do Medicamento, descrita no Anexo I desta resolução, com exceção da informação da via de administração e idade mínima para uso adulto e pediátrico;
- II - Informações ao Paciente, descritas no Anexo I desta resolução, quanto às frases de advertências específicas relacionadas aos excipientes, aos cuidados de armazenamento, ao prazo de validade, às orientações de preparo e reações adversas que forem relacionadas à formulação do medicamento e não apenas ao princípio ativo;
- III - Informações aos Profissionais de Saúde, descritas no Anexo I desta resolução, quanto às frases de advertências específicas relacionadas aos excipientes, aos cuidados de armazenamento, ao prazo de validade, às orientações de preparo e às incompatibilidades e reações adversas que forem relacionadas à formulação do medicamento e não apenas ao princípio ativo;
- IV - Dizeres Legais, descritos no Anexo I desta resolução, com exceção dos dizeres relacionados à restrição de venda ou uso que devem ser os mesmos dispostos nas respectivas Bulas Padrão.

§ 2º As bulas dos medicamentos genéricos e similares devem contemplar apenas as informações das Bulas Padrão relativas às formas farmacêuticas e concentrações para as quais há registros relacionados para os genéricos e similares.

CAPÍTULO III - DAS ALTERAÇÕES NOS TEXTOS DE BULAS

Art. 15. À Anvisa reserva-se o direito de exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, por razões técnicocientíficas ou por informações provenientes da farmacovigilância, visando o esclarecimento dos pacientes e profissionais de saúde e a segurança no uso dos medicamentos.

Parágrafo único. Poderá ser exigida a inclusão de alerta de segurança, após a parte Identificação do Medicamento, em formato retangular com fundo preto, com os dizeres determinados pelas áreas responsáveis da Anvisa, no prazo a ser estabelecido conforme o risco sanitário.

Art. 16. São passíveis de notificação de alteração de bula, com implementação imediata sem manifestação prévia da Anvisa, as atualizações de informações nas bulas a seguir relacionadas:

- I - à Lista de Denominação Comum Brasileira (DCB);
- II - ao Vocabulário Controlado;
- III - ao novo enquadramento dos medicamentos quanto à restrição de uso e prescrição que venha a ser exigida em norma específica;
- IV - à incorporação de frases de alerta que venha a ser exigida em norma específica;
- V - aos Dizeres Legais, quanto ao Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), e ao nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia;
- VI - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas internacionais; e
- VII - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas nacionais, após aprovação da Anvisa da alteração de razão social.

Parágrafo único. Para as alterações nos textos de bulas relativas aos incisos deste artigo, as bulas devem ser notificadas, submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após as atualizações, devendo ser implementadas independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

Seção I - Dos medicamentos que não possuem Bula Padrão

Art. 17. Para alterações nos textos de bulas dos medicamentos que não possuem Bula Padrão, relativas às informações sobre a segurança para uso do medicamento, as bulas devem ser peticionadas ou notificadas, e se limitam aos seguintes itens de bulas:

- I - "QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?";
- II - "O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?";
- III - "QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?";
- IV - "O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?";
- V - "CONTRA-INDICAÇÕES";
- VI - "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES";
- VII - "INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS";
- VIII - "REAÇÕES ADVERSAS"; e
- IX - "SUPERDOSE".

§ 1º Para a inclusão de informações de segurança, as bulas devem ser notificadas, submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a notificação, independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

§ 2º Para a exclusão ou alteração de informações de segurança, as bulas devem ser peticionadas na Anvisa e, posteriormente à análise, ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a aprovação da petição pela Anvisa.

§ 3º Alterações em outros itens de bula devem estar vinculadas a petições de pós-registro ou de renovação.

Art. 18. Para todas as alterações nos textos de bulas dos medicamentos que não possuem Bula Padrão, referentes informações sobre a segurança para uso do medicamento, provocadas pelas empresas matrizes ou autoridades sanitárias dos países que concederam o registro original aos medicamentos, as empresas titulares dos registros no Brasil devem peticionar ou notificar, conforme o caso, a alteração de textos de bulas em até 30 (trinta) dias após ciência.

Art. 19. Para as alterações nos textos de bulas dos medicamentos que não possuem Bula Padrão provenientes de petições de pós-registro ou renovação de registro, conforme normas específicas, as bulas devem ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, e ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a aprovação da petição pela Anvisa.

Parágrafo único. Para as alterações dos rótulos do medicamento de notificação simplificada que substituem as informações de bulas, de acordo com norma específica, seus textos devem ser submetidos eletronicamente à Anvisa, conforme instrução do caput deste artigo.

Seção II- Dos medicamentos que possuem Bula Padrão

Art. 20. Para as alterações nos textos de bulas dos medicamentos que possuem Bula Padrão, vinculadas às alterações de suas respectivas Bulas Padrão, exceto para as informações específicas do produto, as bulas devem ser notificadas e disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a publicação das Bulas Padrão no Bulário Eletrônico, devendo ser implementadas, independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

Art. 21. Para alterações nos textos de bulas dos medicamentos genéricos e similares, provenientes de petições de alterações de pós-registro ou renovação de registros, conforme norma específica, relacionadas às informações específicas para cada produto, as bulas devem ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após a aprovação da petição pela Anvisa.

Art. 22. Para as alterações nos textos de bulas dos medicamentos específicos e fitoterápicos que possuem Bula Padrão, provenientes de petições de pós-registro ou renovação de registro, conforme norma específica, relacionadas às informações dos campos sinalizados com XXX na Bula Padrão e preenchidos pelas empresas, as bulas devem ser disponibilizadas em até 180 (cento e oitenta) dias após aprovação da petição pela Anvisa.

Parágrafo único. Novas informações podem ser incluídas na bula de um determinado medicamento fitoterápico em relação à Bula Padrão e ser inseridas apenas na bula do medicamento testado quando forem provenientes de petições de pós-registro aprovadas, conforme descrito em norma específica, referentes à:

- I - inclusão de nova indicação terapêutica, com comprovação por meio de ensaios pré-clínicos, quando necessário, e clínicos, realizados com o produto, e;
- II - ampliação de uso, com comprovação do aumento da população alvo do medicamento, advinda de estudos de Fase III e IV.

Art. 23. As empresas titulares do registro de medicamentos genéricos e similares que identificarem informações insuficientes sobre a segurança do medicamento em uma Bula Padrão, podem

peticionar solicitação de sua revisão, desde que devidamente justificada, cabendo à Anvisa a análise quanto à pertinência da solicitação e verificação da necessidade de tais alterações.

§ 1º Não são passíveis de revisão, por meio da petição prevista no caput deste artigo, as informações específicas para cada produto, previstas nesta resolução, que podem diferir da Bula Padrão para as bulas dos medicamentos genéricos e similares.

§ 2º A deliberação sobre a necessidade de revisão da Bula Padrão será comunicada pela Anvisa à empresa solicitante e à empresa titular do registro do Medicamento de Referência que terá um prazo de até 90 (noventa) dias, conforme o risco sanitário, para peticionar ou notificar a alteração de texto de bula, com a possibilidade de recorrer da decisão em até 10 (dez) dias.

Art. 24. As Bulas Padrão de medicamentos fitoterápicos e específicos serão avaliadas e republicadas periodicamente pela Anvisa e as alterações nos textos de Bula Padrão deverão constar nas bulas de todos os medicamentos específicos e fitoterápicos relacionados.

Parágrafo único. No caso de surgirem novas informações que devam ser inseridas nas Bulas Padrão de medicamentos fitoterápicos e específicos, qualquer interessado pode enviar sugestões à Anvisa, por meio da Central de Atendimento ou carta à área técnica responsável, cabendo à Anvisa a análise e verificação da pertinência da solicitação e necessidade de implementar as alterações.

Art. 25. As alterações nos textos de Bulas Padrão que forem publicadas no Bulário Eletrônico serão divulgadas pela Anvisa por meio de publicação de alertas em seu portal.

CAPÍTULO IV - DA DISPONIBILIZAÇÃO DAS BULAS

Seção I - Por meio das embalagens dos medicamentos

Art. 26. As embalagens dos medicamentos devem conter bulas com conteúdo atualizado no mercado, conforme o Bulário Eletrônico, obedecendo ao estabelecido nesta Resolução, quanto à forma e ao conteúdo.

Parágrafo único. Na parte Dizeres Legais das bulas para o paciente e para o profissional de saúde deve constar a data de sua aprovação ou a data de aprovação da Bula Padrão com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada.

Art. 27. As embalagens de medicamentos destinadas aos estabelecimentos que realizam atividade de dispensação de medicamentos para o paciente, prevista na legislação específica, devem conter bula para o paciente.

Parágrafo único. É facultativo disponibilizar a bula do paciente nas embalagens dos medicamentos de uso restrito a hospitais, com destinação profissional/empresa especializada ou para administração por profissional de saúde.

Art. 28. As embalagens dos medicamentos de uso restrito a hospitais, com destinação profissional/empresa especializada ou para administração por profissional de saúde devem conter bula para o profissional de saúde.

Art. 29. As embalagens múltiplas, embalagens com destinação hospitalar e embalagens com destinação institucional devem conter um número mínimo de bulas que atenda à quantidade relativa ao menor período de tratamento discriminado na indicação do medicamento.

§ 1º No caso de medicamentos para uso agudo que são dispensados para o paciente na embalagem primária, o número de bulas para o paciente deve ser equivalente ao número de embalagens primárias.

§ 2º No caso de medicamento de uso contínuo que são dispensados para o paciente na embalagem primária, deve-se utilizar como referência o período de 30 dias de tratamento para se calcular o número de bulas para o paciente a serem disponibilizadas na embalagem secundária.

§ 3º No caso de medicamentos uso restrito a hospitais, de uso profissional/empresa especializada ou para administração por profissional de saúde, deve-se dispor de, no mínimo, 1 (uma) bula para o profissional de saúde.

§ 4º As bulas podem ser acondicionadas fora da embalagem secundária.

Art. 30. As embalagens dos medicamentos fracionáveis devem conter o número de bulas preconizado em normas específicas.

Seção II - Por meio dos Mementos Terapêuticos

Art. 31. Os laboratórios oficiais podem disponibilizar as informações para os profissionais de saúde por meio dos Mementos Terapêuticos e sua distribuição deve garantir o acesso à informação para os profissionais de saúde do SUS.

Parágrafo único. Caso não haja publicação de Memento Terapêutico, os Laboratórios Oficiais devem disponibilizar bulas para os profissionais de saúde por meio das embalagens dos medicamentos, obedecendo ao disposto nesta resolução quanto à forma e conteúdo.

Art. 32. Os Mementos Terapêuticos devem contemplar as bulas para os profissionais de saúde dos medicamentos registrados pelos Laboratórios Oficiais, que devem obedecer ao disposto nesta resolução quanto à forma e conteúdo.

Parágrafo único. Em cada bula para o profissional de saúde que constitui o Memento Terapêutico deve constar a data de sua aprovação ou a data de aprovação da Bula Padrão com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada.

Art. 33. A publicação de Memento Terapêutico não isenta os Laboratórios Oficiais da submissão eletrônica, da harmonização e da alteração de textos de bulas, conforme disposto nesta resolução.

Seção III - Por meio do Bulário Eletrônico

Art. 34. Serão publicadas no Bulário Eletrônico, no Portal Anvisa, as últimas versões dos textos de bulas dos medicamentos para o paciente e para o profissional de saúde, regulamentadas por esta Resolução, e os textos do rótulo do medicamento de notificação simplificada que substituem informação de bula, conforme norma específica.

§ 1º Somente serão publicados no Bulário Eletrônico as bulas e os textos de rótulos, que substituem informação de bula, referentes aos medicamentos comercializados.
§ 2º A utilização do conteúdo do Bulário Eletrônico é permitida, desde que se façam constar a fonte de onde foram retiradas as informações, qual seja: a empresa titular do registro do medicamento, bem como a data da respectiva consulta, e sejam respeitados os direitos autorais, sem prejuízo de sanções cíveis e criminais em eventuais alterações, que são expressamente proibidas.

Seção IV- Por meio de serviços e recursos de internet

Art. 35. As empresas podem disponibilizar por meio de serviços e recursos de internet as bulas para o paciente e para o profissional da saúde de todos os seus medicamentos registrados, sem acesso restrito, desde que reproduzam fielmente as últimas versões aprovadas pela Anvisa.

§ 1º Devem ser veiculados, nos serviços e recursos de internet que disponibilizam as bulas, alertas sobre o risco da automedicação ou do uso do medicamento em desacordo com o estabelecido pelo prescritor.

§ 2º Na parte Dizeres Legais das bulas para o paciente e para o profissional de saúde deve constar a data de sua aprovação ou a data de aprovação da Bula Padrão com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada.

§ 3º As bulas disponibilizadas por meio de serviços e recursos de internet devem ter formato de arquivo passível de conversão em áudio e ampliação de fonte.

Seção V - Para pessoas portadoras de deficiência visual

Art. 36. As bulas em formato especial devem ser disponibilizadas gratuitamente pelas empresas titulares do registro do medicamento, mediante solicitação da pessoa física portadora de deficiência visual.

§ 1º As empresas devem disponibilizar para escolha da pessoa portadora de deficiência visual bulas:

- I - em áudio ou em texto com formato passível de conversão para áudio utilizando meio magnético, meio óptico, meio eletrônico ou serviços e recursos da internet;
- II - impressas em Braille;
- III - impressas com fonte ampliada.

§ 2º Os textos dos rótulos de medicamentos de notificação simplificada, que substituem a bula, e dos Folhetos de Orientação ao Consumidor, no caso de medicamentos dinamizados, também devem ser disponibilizadas em formato especial, conforme definido neste artigo.

Art. 37. A empresa titular de registro do medicamento deve enviar a bula em formato especial solicitado pela pessoa física portadora de deficiência visual no prazo máximo de até 10 (dez) dias úteis após recebimento do pedido.

Parágrafo único. A empresa titular de registro do medicamento deve disponibilizar a bula em áudio, por meio do seu Serviço Telefônico de Atendimento ao Consumidor (SAC) ou outro de sua responsabilidade, com a opção de leitura parcial ou total, para escolha da pessoa portadora de deficiência visual e acesso rápido às informações sobre o medicamento.

Art. 38. A empresa titular do registro do medicamento tem a responsabilidade de garantir e zelar pela veracidade e atualização das informações prestadas nas bulas em formato especial, objeto desta Resolução.

Parágrafo único. Na parte Dizeres Legais das bulas para o paciente e para o profissional de saúde deve constar a data de sua aprovação ou a data de aprovação da Bula Padrão com a qual a bula foi harmonizada.

Art. 39. A empresa titular de registro do medicamento tem a responsabilidade de arquivar, por 5 (cinco) anos, o registro das solicitações e do envio das bulas em formato especial para pessoas portadoras de deficiência visual, contendo no mínimo as seguintes informações:

- I - nome completo do requerente;
- II - endereço residencial completo para correspondência;
- III - formato de bula solicitada;
- IV - nome comercial do medicamento;
- V - a denominação genérica de cada princípio ativo ou insumos ativos, no caso de medicamentos dinamizados, ou nomenclatura botânica, no caso de medicamentos fitoterápicos;
- VI - concentração e forma farmacêutica;
- VII - data e comprovante de envio da bula; e
- VIII - data e comprovante de recebimento da bula.

Parágrafo único. As empresas deverão manter em sigilo os dados pessoais do requerente, devendo esses ser utilizados exclusivamente para os fins do atendimento.

CAPÍTULO V - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 40. As bulas que sofrerão adequação a esta resolução devem apresentar conteúdo de acordo com a última bula aprovada, sendo permitidas apenas:

- I - inclusões de informações que passaram a ser exigidas por esta resolução;
- II - atualizações de informações relativas às alterações de texto de bulas que são passíveis de notificação e que podem ser implementadas independentemente da manifestação prévia da Anvisa, conforme disposto nesta resolução;
- III - inclusões de informações de segurança;
- IV - inclusões de informações relacionadas a alterações pósregistro deferidas pela Anvisa após a última bula aprovada.

Art. 41. Para os medicamentos já registrados que não possuem Bula Padrão, suas bulas devem ser adequadas quanto à forma e ao conteúdo, obedecendo ao disposto nesta resolução, e ser peticionadas e submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, no prazo de até:

- I - 180 (cento e oitenta) dias, a partir da publicação desta resolução, para todos os medicamentos registrados sob categorias relacionadas ao aparelho digestivo, metabolismo e nutrição; ao aparelho respiratório; ao aparelho cardiovascular; a parasitoses, neoplasias e infecções; à defesa, imunologia e alergia e aos produtos naturais e homeopáticos, conforme detalhado na Lista 1 no Portal da Anvisa;

II - 360 (trezentos e sessenta) dias, a partir da publicação desta resolução, para os medicamentos registrados sob categorias relacionadas a sangue e órgãos hematopoiéticos; à pele, mucosas e aparelhos auditivo e visual; ao aparelho geniturinário e hormônios sexuais; ao sistema endócrino, exclusive metabolismo e aparelho genital; ao sistema nervoso; ao sistema musculoesquelético; ao diagnóstico e à situações não especificadas, conforme detalhado na Lista 2 no Portal da Anvisa.

§ 1º Os medicamentos que forem incluídos na Lista de Medicamento de Referência durante o período de adequação a esta resolução passam a ter suas bulas enquadradas como Bula Padrão que devem ser adequadas quanto à forma e ao conteúdo, obedecendo ao disposto nesta resolução, e serem peticionadas e submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme Guia de Submissão Eletrônica de Bulas nos prazos estabelecidos nos incisos deste artigo ou em até 180 (cento e oitenta) dias, a partir da sua inclusão na Lista de Medicamento de Referência, valendo o maior prazo.

§ 2º Para os medicamentos que forem incluídos na Lista de Medicamento de Referência, as suas bulas já adequadas a esta resolução devem ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, em até 30 (trinta) dias a partir de sua inclusão na Lista de Medicamento de Referência, caso não estejam publicadas no Bulário Eletrônico.

§ 3º Os medicamentos específicos e fitoterápicos, que não possuem Bula Padrão elaborada e publicada pela Anvisa, devem seguir as instruções do caput deste artigo.

Art. 42. Para a solicitação de registro de medicamentos que não possuem Bula Padrão, suas bulas devem ser elaboradas pelas empresas, obedecendo ao disposto nesta resolução quanto à forma e conteúdo, e ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, em até 30 (trinta) dias após o início da comercialização.

Art. 43. Para os medicamentos já registrados que possuem Bula Padrão, suas bulas devem ser harmonizadas com a Bula Padrão, obedecendo ao disposto nesta resolução, e ser notificadas em até 90 (noventa) dias a partir da publicação das suas respectivas Bulas Padrão no Bulário Eletrônico da Anvisa.

Art. 44. Para a solicitação de registro de medicamentos que possuem Bula Padrão, suas bulas devem ser harmonizadas com a Bula Padrão, obedecendo ao disposto nesta resolução.

§ 1º Para os medicamentos genéricos e similares, cuja Bula Padrão não estiver adequada quanto à forma e ao conteúdo, obedecendo ao disposto nesta resolução, suas bulas devem seguir a última bula aprovada do medicamento de referência.

§ 2º Para os medicamentos específicos ou fitoterápicos, cuja Bula Padrão não estiver adequada quanto à forma e ao conteúdo, obedecendo ao disposto nesta resolução, suas bulas devem seguir a última bula elaborada e publicada pela Anvisa.

Art. 45. Para os medicamentos de notificação simplificada já aprovados, suas bulas ou Folhetos de Orientação ao Consumidor devem ser adequadas quanto à forma e ao conteúdo, obedecendo ao disposto nesta resolução, e ser notificadas e submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, em até 180 (cento e oitenta) dias a partir da publicação desta resolução.

Parágrafo único. Os textos dos rótulos dos medicamentos de notificação simplificada que substituem as informações de bulas, de acordo com norma específica, devem ser submetidos eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do caput deste artigo.

Art. 46. Para a solicitação de notificação simplificada de medicamentos, suas bulas ou Folhetos de Orientação ao Consumidor devem ser elaborados pelas empresas, obedecendo ao disposto nesta resolução, e ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, em até 30 (trinta) dias após o início da comercialização.

Parágrafo único. Os textos dos rótulos dos medicamentos de notificação simplificada que substituem as informações de bulas, de acordo com norma específica, devem ser submetidos eletronicamente à Anvisa, conforme instrução do caput deste artigo.

Art. 47. As bulas adequadas a esta resolução, quanto à forma e conteúdo, devem ser disponibilizadas por meio das embalagens dos medicamentos, dos Mementos Terapêuticos, se for o caso, e para as pessoas portadoras de deficiência visual, conforme previsto nesta resolução, em até:

I - 180 (cento e oitenta) dias após a publicação da bula no Bulário Eletrônico, para os medicamentos que não possuem Bula Padrão, sendo este o tempo previsto para o esgotamento do estoque; e,
II - 180 (cento e oitenta) dias a partir da publicação da Bula Padrão no Bulário Eletrônico, para os medicamentos que possuem Bula Padrão, independente da manifestação prévia da Anvisa quanto à notificação de alteração do texto de bula para adequação a esta resolução, sendo este o tempo previsto para o esgotamento do estoque.

Parágrafo único. A empresa titular do registro deve disponibilizar as últimas versões aprovadas pela Anvisa das bulas dos medicamentos, por meio do correio eletrônico ou da sua leitura, parcial ou total, pelo Serviço Telefônico de Atendimento ao Consumidor (SAC), conforme escolha e necessidade das pessoas portadoras de deficiência visual, em até 30 (trinta) dias após publicação desta resolução, mesmo que as bulas ainda não estejam adequadas a esta norma, de forma a garantir às pessoas portadoras de deficiência visual acesso às informações constantes nas bulas durante o prazo de adequação à norma.

Art. 48. Após as alterações de texto de bula, provenientes de petições ou notificações, as empresas devem disponibilizar as novas bulas, nos prazos previstos nesta resolução, por meio das embalagens dos medicamentos, dos Mementos Terapêuticos, se for o caso, dos serviços e recursos de internet, se utilizados pela empresa, e para as pessoas portadoras de deficiência visual, sendo estes prazos os previstos para esgotamento de estoque.

Art. 49. Compete à autoridade de vigilância sanitária estadual, municipal e federal proceder, nas inspeções rotineiras nas indústrias farmacêuticas ou importadoras de medicamentos, a verificação das alterações nos textos de bula, em consonância com as datas de fabricação dos lotes, datas de publicação da bula no Bulário Eletrônico da Anvisa e prazos para adequação estabelecidos nesta resolução.

Art. 50. O descumprimento das disposições contidas nesta resolução e no regulamento por ela aprovado constituem infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 51. Fica revogada a Portaria SVS/MS nº 110, de 10 de março de 1997; as Resoluções da Diretoria Colegiada RDC nº 140, de 29 de maio de 2003, RDC nº 126, de 16 de maio de 2005, Resolução RDC nº 94, de 11 de dezembro de 2008, e RDC nº 95 de 11 de dezembro de 2008; o

item 10.1 da parte III do anexo I da RDC nº 16, de 02 de março de 2007; o item h.1 da parte II do anexo da RDC nº 17, de 02 de março de 2007; e o anexo IV da RDC nº 26, de 30 março de 2007.

Art. 52. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO.

ANEXO I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Citar o nome comercial do medicamento.

Citar a denominação genérica do(s) princípio(s) ativo(s), utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB).

Para medicamentos fitoterápicos, informar espécie vegetal (Gênero + epíteto específico) para sua a denominação genérica, a família, a parte da planta utilizada e a nomenclatura popular. No caso de medicamentos dinamizados, descrever os insumos utilizando a nomenclatura das farmacopéias e compêndios reconhecidos pela Anvisa para sua a denominação genérica.

Para medicamentos fitoterápicos, registrados com base na tradicionalidade de uso, inserir as frases:

"Medicamento fitoterápico registrado com base no uso tradicional." (em negrito)
"Não é recomendado o uso por período prolongado enquanto estudos clínicos amplos sobre sua segurança não forem realizados."

Para medicamentos dinamizados, incluir a frase, conforme a categoria do medicamento, em negrito:

"Medicamento Homeopático",
"Medicamento Antroposófico" ou
"Medicamento Anti-homotóxico".

Para os medicamentos genéricos, incluir a frase "Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999".

Para medicamentos constantes da relação a que se refere o art. 2º da RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014, incluir a frase: **MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

Texto incluído pela RESOLUÇÃO - RDC Nº 58, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014

APRESENTAÇÕES

Citar apresentações comercializadas, informando:- a forma farmacêutica;- a concentração do(s) princípio(s) ativo(s), por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso; - a quantidade total de peso, volume líquido ou unidades farmacotécnicas, conforme o caso;- a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável.

Citar via de administração, usando caixa alta e negrito.

Incluir a frase, em caixa alta e em negrito, "USO ADULTO", "USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE___" ou "USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____", indicando a idade mínima, em meses ou anos, para qual foi aprovada no registro o uso do medicamento.

No caso de medicamentos sem restrição de uso por idade, conforme aprovado no registro, incluir a frase "USO ADULTO e PEDIÁTRICO".

COMPOSIÇÃO

Para o(s) princípio(s) ativo(s), descrever a composição qualitativa, conforme DCB, e quantitativa e indicar equivalência sal-base, quando aplicável. Para os excipientes, descrever a composição qualitativa, conforme DCB. Para formas farmacêuticas líquidas, quando o solvente for alcoólico, mencionar a graduação alcoólica do produto final. Para medicamentos com forma farmacêutica líquida e em gotas, informar a equivalência de gotas para cada mililitro (gotas/mL) e massa por gota (mg/gotas) . Para os medicamentos para Terapia de Reidratação Oral (TRO), informar a quantidade dos princípios ativos em unidades de massa ou massa/volume, e na forma de mEq/L. Para os medicamentos injetáveis classificados como soluções parenterais de grande volume (SPGV), informar a composição qualitativa e quantitativa, percentual, conteúdo eletrolítico em mEq/L ou mmol/L e osmolaridade. Para medicamentos fitoterápicos, a composição do medicamento deve indicar a relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal utilizado a correspondência em marcadores e a descrição do derivado. Para medicamentos dinamizados, descrever a composição qualitativa e quantitativa para os insumos ativos, informando a potência e escala de cada insumo, e a composição qualitativa para os insumos inertes.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Descrever as indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa indicando o objetivo terapêutico, ou seja, se é destinado para o tratamento, diagnóstico, auxiliar no diagnóstico ou prevenção. Exemplos: Este medicamento é destinado ao tratamento de... Este medicamento é destinado ao tratamento e prevenção de ...

Para medicamentos dinamizados, descrever sucintamente em qual(is) situação(ções) clínica(s) o medicamento se propõe a agir.

Destacar que: Este medicamento é um auxiliar no tratamento de...

Para medicamentos dinamizados, inserir a seguinte frase, em negrito: "A indicação deste medicamento somente poderá ser alterada a critério do prescritor."

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? Descrever resumidamente as ações do medicamento em linguagem acessível à população em geral.

Informar o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento, quando aplicável.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever as contra-indicações para o uso do medicamento.

No caso de contra-indicação de uso do medicamento para populações especiais, incluir as seguintes frases, em negrito:

"Este medicamento é contra-indicado para uso por _____" (informando a população especial). "Este medicamento é contra-indicado para menores de _____" (citando a idade em meses ou anos).

No caso de contra-indicação de uso do medicamento por homens ou mulheres, incluir uma das seguintes frases, em negrito:

" Este medicamento é contra-indicado para uso por homens." ou "Este medicamento é contra-indicado para uso por mulheres."

No caso de contra-indicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, incluir, em negrito, de acordo com o período gestacional, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

No caso de contra-indicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

Para medicamentos dinamizados, descrever, quando houver, as contra-indicações específicas ou fatores que limitem a utilização do medicamento, como hipersensibilidade aos insumos ativos (obrigatoriamente para dinamizações 1CH, 2DH ou menor) e insumos inertes.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento, incluindo, quando aplicável, informações sobre:

- cuidados e advertências para populações especiais;
- alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas; e
- sensibilidade cruzada.

No caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças infecto-contagiosas, inserir orientações sobre as medidas de higiene recomendadas em cada caso.

Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, incluir, em negrito, de acordo com o período gestacional, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

Para medicamentos que podem causar doping, conforme especificação do Comitê Olímpico Internacional - COI, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Este medicamento pode causar doping."

Para medicamentos dinamizados, incluir, em negrito, as frases de advertências e precauções relativas aos insumos inertes, conforme o caso:

"Este medicamento contém **ÁLCOOL**.";

"Este medicamento contém **LACTOSE**.";

"Atenção diabéticos: este medicamento contém **SACAROSE**."

Descrever as interações medicamentosas, por potencial de significância clínica, esclarecendo quanto às conseqüências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento, agrupando os casos

similares e dispondo informações, quando aplicável, sobre:- as interações medicamento-medicamento, inclusive com medicamentos fitoterápicos.

Caso a interação seja relacionada a uma classe terapêutica, exemplificar com os princípios ativos mais importantes;- as interações medicamento-planta medicinal;

- as interações medicamento-substância química, com destaque para o álcool e nicotina;
- as interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial;
- as interações medicamentos-doenças, caso não estejam dispostas juntamente com contra-indicações, advertências e precauções;
- as interações medicamento- alimento.

Incluir a frase, em negrito:

"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento."

Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde."

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever os cuidados de conservação do medicamento.

Incluir as seguintes frases, em negrito:

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem."

"Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original."

Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito:"

Após aberto, válido por _____ " (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) "Após preparo, manter _____ por _____" (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

Incluir as seguintes frases, em negrito:"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo."

Incluir a seguinte frase, em negrito:"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

Para medicamentos dinamizados, inserir a seguinte frase, em negrito:

"Proteger da luz solar e de fontes de radiação eletromagnética, como por exemplo: forno de microondas, aparelho celular, televisão, etc."

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;
- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);
- o volume final do medicamento preparado; e
- concentração do medicamento preparado.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:

- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;
- duração de tratamento;
- vias de administração;- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;
- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro; e-
- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

Para medicamento dinamizado, citar a dose máxima diária quando o insumo ativo for considerado tóxico (tabela constante da Farmacopéia Homeopática dos Estados Unidos - HPUS) e a dinamização for tal que possa induzir efeitos tóxicos se utilizado além do limite estabelecido.

Para os medicamentos vendidos sob prescrição médica, incluir as seguintes frases, em negrito:

"Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."

Para os medicamentos isentos de prescrição médica, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião- dentista."

Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado." (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber) ou "Este medicamento não deve ser cortado." (para adesivos e outras que couber)

Para medicamentos dinamizados, alertar para o aparecimento de sintomas novos ou agravamento de sintomas atuais, quando aplicável, e incluir as seguintes frases, em negrito: "Informe ao seu médico, cirurgião-dentista o aparecimento de sintomas novos, agravamento de sintomas atuais ou retorno de sintomas antigos."

"O uso inadequado do medicamento pode mascarar ou agravar sintomas."

"Consulte um clínico regularmente. Ele avaliará corretamente a evolução do tratamento. Siga corretamente suas orientações."

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Descrever a conduta necessária, caso haja esquecimento de administração (dose omitida), quando for o caso.

Orientar sobre a atitude adequada quando houver a possibilidade de síndrome de abstinência.

Incluir a seguinte frase, em negrito:

"Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista."

Para os medicamentos dinamizados, inserir a seguinte frase, em negrito: "Caso você esqueça de usar o medicamento, não duplique a quantidade de medicamento na próxima tomada."

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Citar as reações adversas, ordenando-as e agrupando-as por frequência, das mais comuns para as muitas raras, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma.

Informar sobre a gravidade e severidade, quando aplicável.

Incluir, quando possível, os seguintes textos informativos e explicativos sobre a incidência de ocorrência das reações adversas, antes de citá-las:

"Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____."

"Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____."

"Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____."

"Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____."

"Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): _____."

Ao classificar a frequência das reações, utilizar os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e £ 1/10 (> 1% e £ 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e £ 1/100 (> 0,1% e £ 1%)	incomum (infrequente)
> 1/10.000 e £ 1/1.000 (> 0,01% e £ 0,1%)	Rara
£ 1/10.000 (£ 0,01%)	muito rara

Incluir as seguintes frases, em negrito: "Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento."

Substituir a frase anterior pela seguinte, quando se tratar de um medicamento novo, referente à molécula nova isolada ou em associação, no Brasil, em condições normais de comercialização ou dispensação durante os cinco primeiros anos de comercialização:

"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião- dentista."

Substituir a frase anterior pela seguinte, quando já houver passado o prazo dos cinco primeiros anos para molécula nova isolada ou em associação, e incluí-la durante cinco anos de comercialização do medicamento com nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação no país:

"Atenção: este produto é um medicamento que possui _____ no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico". (incluindo no espaço: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso)

Para medicamentos dinamizados, quando couber, informar quais os tipos mais comuns e frequência das possíveis agravações do medicamento, obrigatoriamente somente para aqueles dentro da faixa de toxicidade (com tarja) nas dinamizações 1CH, 2DH ou menor. Para medicamentos dinamizados, inserir a frase: "Em caso de sintomas que causem mal estar durante o tratamento, procure seu médico ou farmacêutico."

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Descrever os sintomas que caracterizam a superdose e orientar quanto a medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.

Para medicamentos dinamizados, incluir a conduta adequada para atendimento emergencial, especialmente para medicamentos que contenham insumos ativos nas dinamizações 1CH, 2DH ou menor, conforme o caso.

Inserir as seguintes frases, em negrito: "Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Descrever as indicações de uso do medicamento devidamente registradas na Anvisa informando o objetivo terapêutico, ou seja, se é destinado para o tratamento, diagnóstico, auxiliar no diagnóstico ou profilaxia. Exemplos: Este medicamento é destinado ao tratamento de... Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia de ?

Para medicamentos dinamizados, descrever sucintamente em qual(is) situação(ões) clínica(s) o medicamento se propõe a agir. Destacar que: Este medicamento é um auxiliar no tratamento de...

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Apresentar o resultado de eficácia do grupo tratado com o medicamento em questão e o grupo controle, incluindo diferenças que permitam uma maior visualização da relevância do tratamento e citando as referências bibliográficas.

Para os medicamentos genéricos e similares, apresentar os resultados de eficácia do seu respectivo medicamento de referência, mencionando apenas o(s) nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s).

Para medicamentos específicos, fitoterápicos e dinamizados, apresentar os resultados de eficácia quando aplicável.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrever o medicamento com as suas propriedades farmacológicas, tanto as farmacodinâmicas

quanto as farmacocinéticas, fundamentadas técnico-cientificamente.

Informar o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento, quando aplicável

Para medicamentos específicos, fitoterápicos e dinamizados, apresentar as características farmacológicas quando aplicável.

Para medicamentos dinamizados, descrever o medicamento com as suas propriedades fundamentadas técnico-cientificamente no âmbito da terapêutica homeopática, antroposófica ou homotoxicológica, conforme o caso.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Descrever as contra-indicações para o uso do medicamento.

No caso de contra-indicação de uso do medicamento para populações especiais, incluir as seguintes frases, em negrito: "Este medicamento é contra-indicado para uso por _____." (informando a população especial). "Este medicamento é contra-indicado para menores de ____." (citando a idade em meses ou anos).

No caso de contra-indicação de uso do medicamento por homens ou mulheres, incluir um das seguintes frases, em negrito: "Este medicamento é contra-indicado para uso por homens." ou "Este medicamento é contra-indicado para uso por mulheres."

No caso de contra-indicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

No caso de contra-indicação para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

Para medicamentos dinamizados, descrever, quando houver, as contra-indicações específicas ou fatores que limitem a utilização do medicamento, como hipersensibilidade aos insumos ativos (obrigatoriamente para dinamizações 1CH, 2DH ou menor) e insumos inertes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento.

Incluir, quando aplicável, informações sobre:- cuidados e advertências para populações especiais;- alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas;- sensibilidade cruzada; e- teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução, quando houver, e outros cuidados necessários.

No caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças infecto-contagiosas, inserir orientações sobre as medidas de higiene recomendadas em cada caso.

Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

No caso de advertências e precauções para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica.

Para medicamentos que podem causar doping, conforme especificação do Comitê Olímpico Internacional - COI, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Este medicamento pode causar doping.

"Para medicamentos dinamizados, incluir, em negrito, as frases de advertências e precauções relativas aos insumos inertes, conforme o caso:

"Este medicamento contém **ÁLCOOL**.";

"Este medicamento contém **LACTOSE**.";

"Atenção diabéticos: este medicamento contém **SACAROSE**."

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Descrever as interações medicamentosas, por potencial de significância clínica, esclarecendo quanto às conseqüências e prejuízos para o paciente ou para o tratamento, agrupando os casos similares e dispondo informações, quando aplicável, sobre:- as interações medicamento-medimento, inclusive com medicamentos fitoterápicos.

Caso a interação seja relacionada a uma classe terapêutica, exemplificar com os princípios ativos mais importantes.

- as interações medicamento-planta medicinal;
- as interações medicamento-substância química, com destaque para o álcool e nicotina;

- as interações medicamento-exame laboratorial e não laboratorial;
- as interações medicamentos-doenças, caso não estejam dispostas juntamente com contra-indicações, advertências e precauções; e
- as interações medicamento- alimento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Descrever os cuidados específicos para o armazenamento do medicamento e informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses.

Incluir as seguintes frases, em negrito:

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem."

"Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original." Descrever os cuidados específicos de conservação para medicamentos que uma vez abertos ou preparados para o uso sofram redução do prazo de validade original ou alteração do cuidado de conservação original, incluindo uma das seguintes frases, em negrito: "Após aberto, válido por ____" (indicando o tempo de validade após aberto, conforme estudos de estabilidade do medicamento) "Após preparo, manter ____ por ____" (indicando o cuidado de conservação e o tempo de validade após preparo, conforme estudos de estabilidade do medicamento)

Descrever as características físicas e organolépticas do produto e outras características do medicamento, inclusive após a reconstituição e/ou diluição.

Incluir as seguintes frases, em negrito: "Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."

Incluir a seguinte expressão em negrito: "Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"

Para medicamentos dinamizados, inserir a seguinte frase, em negrito: "

Proteger da luz solar e de fontes de radiação eletromagnética, como por exemplo: forno de microondas, aparelho celular, televisão, etc."

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Descrever as principais orientações sobre o modo correto de preparo, manuseio e aplicação do medicamento.

Incluir o risco de uso por via de administração não recomendada, quando aplicável.

Para soluções para diluição ou pós ou granulados para solução, suspensão ou emulsão de uso oral ou injetável, incluir:

- o procedimento detalhado para reconstituição e/ou diluição antes da administração;
- o(s) diluente(s) a ser(em) utilizado(s);
- o volume final do medicamento preparado;
- concentração do medicamento preparado.

Para soluções de uso parenteral, incluir informações sobre incompatibilidade esclarecendo as consequências e possíveis prejuízos para o tratamento.

Descrever a posologia, incluindo as seguintes informações:

- dose para forma farmacêutica e concentração, expresso, quando aplicável, em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente em função ao tempo, definindo o intervalo de administração em unidade de tempo;
- a dose inicial e de manutenção, quando aplicável;
- intervalos de administração (em minutos ou horas);
- duração de tratamento;
- vias de administração;
- orientações para cada indicação terapêutica nos casos de posologias distintas;
- orientações para uso adulto e/ou uso pediátrico, de acordo com o aprovado no registro;
- orientações sobre o monitoramento e ajuste de dose para populações especiais.

Para os medicamentos com apresentação líquida para uso sistêmico, expressar a dose do medicamento em unidade de medida, em massa ou Unidade Internacional (UI) do princípio ativo, por quilograma (kg) corpóreo ou superfície corporal.

Para as formas farmacêuticas de liberação modificada expressar a dose liberada por unidade de tempo e tempo total de liberação do princípio ativo.

Descrever o limite máximo diário de administração do medicamento expresso em unidades de medida ou unidade farmacotécnica correspondente.

Para medicamento dinamizado, citar a dose máxima diária quando o insumo ativo for considerado tóxico (tabela constante da Farmacopéia Homeopática dos Estados Unidos - HPUS) e a dinamização for tal que possa induzir efeitos tóxicos se utilizado além do limite estabelecido.

Conforme característica da forma farmacêutica, incluir a seguinte frase, em negrito:

"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado." (para comprimidos revestidos, cápsulas e comprimidos de liberação modificada e outras que couber)

"Este medicamento não deve ser cortado." (para adesivos e outras que couber)

9. REAÇÕES ADVERSAS

Citar as reações adversas, ordenando-as e agrupando-as por frequência, das mais comuns para as muitas raras, explicitando os sinais e sintomas relacionados a cada uma. Informar sobre a gravidade e severidade, quando aplicável.

Incluir, quando possível, os seguintes textos informativos e explicativos sobre a incidência de ocorrência das reações adversas, antes de citá-las:

"Reação muito comum (> 1/10): _____."

"Reação comum (> 1/100 e £ 1/10): _____."

"Reação incomum (> 1/1.000 e £ 1/100): _____."

"Reação rara (> 1/10.000 e £ 1.000): _____."

"Reação muito rara (£ 1/10.000): _____."

Ao classificar a frequência das reações, utilizar os seguintes parâmetros:

Frequência das Reações Adversas	Parâmetros
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e £ 1/10 (> 1% e £ 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e £ 1/100 (> 0,1% e £ 1%)	incomum (infrequente)
> 1/10.000 e £ 1/1.000 (> 0,01% e £ 0,1%)	Rara
£ 1/10.000 (£ 0,01%)	muito rara

Inserir a seguinte frase: "Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www._____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

Substituir a frase anterior pela seguinte, quando se tratar de um medicamento novo, referente à molécula nova isolada ou em associação, no Brasil, em condições normais de comercialização ou dispensação durante os cinco primeiros anos de comercialização:

"Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária ? NOTIVISA, disponível em www._____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no espaço o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA)

Substituir a frase anterior pela seguinte, quando já houver passado o prazo dos cinco primeiros anos para molécula nova, isolada ou em associação, e incluí-la durante cinco anos de comercialização do medicamento com nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação no país:

"Atenção: este produto é um medicamento que possui _____ no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www._____, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal." (incluindo no primeiro espaço o termo: nova indicação terapêutica, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica e/ou nova associação, conforme o caso; e no último espaço, o endereço eletrônico atualizado do NOTIVISA) Para medicamentos dinamizados, quando aplicável, informar quais os tipos mais comuns e frequência das possíveis agravações do medicamento, obrigatoriamente somente para aqueles dentro da faixa de toxicidade (com tarja) nas dinamizações 1CH, 2DH ou menor.

10. SUPERDOSE

Descrever os sintomas que caracterizam a superdose e orientar quanto a medidas preventivas que amenizem o dano até a obtenção do socorro médico.

Para medicamentos dinamizados, incluir a conduta adequada para atendimento emergencial, especialmente para medicamentos que contenham insumos ativos nas dinamizações 1CH, 2DH ou menor, conforme o caso.

Inserir a seguinte frase em negrito:

"Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações."

DIZERES LEGAIS

Informar a sigla "MS" mais o número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (D.O.U.), sendo necessários os 9 (nove) dígitos iniciais. Informar o nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia do responsável técnico da empresa titular do registro. Informar o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil. Informar o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro. Inserir a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável. Informar o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), de responsabilidade da empresa titular do registro. Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da detentora do registro. Informar o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro. Informar o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase

"Registrado por:" ou "Importado por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;

Informar, se descrito na embalagem do medicamento, o nome e endereço da empresa responsável pela comercialização do medicamento, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Comercializado por" e incluindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da detentora do registro.

É facultativo incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias e estas empresas estejam devidamente identificadas nos dizeres legais.

Incluir as seguintes frases, quando for o caso:

"Uso restrito a hospitais" (para os medicamentos de uso restrito a hospitais);

"Venda sob prescrição médica" (para os medicamentos de venda sob prescrição médica);

"Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica" (para os medicamentos vendidos sem exigência de prescrição médica);

"Uso sob prescrição médica." (para embalagens com destinação institucional);

" Venda proibida ao comércio." (para os medicamentos com destinação institucional).

Incluir as frases de restrições de venda, uso e dispensação previstas na norma específica para produtos controlados.

Incluir, exceto nos textos de bula a serem submetidos eletronicamente à Anvisa, uma das seguintes frases, conforme o caso, em negrito:

"Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)" (informando a data de publicação da bula no Bulário Eletrônico)

"Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)"
(informando a data de publicação da respectiva Bula Padrão no Bulário Eletrônico com a qual a bula foi harmonizada e/ou atualizada)

Incluir símbolo da reciclagem de papel.

(*) Republicada por ter saído publicado no DOU. Nº 172, de 9-9-2009, Seção 1, pág 31, com incorreção no original.

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 71, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009

DOU DE 23/12/2009

Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 16 de dezembro de 2009;

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que dispõe sobre o sistema de vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos;

considerando a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre o medicamento genérico e sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos;

considerando a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, e o Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974 que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos;

considerando a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, que dispõe sobre as infrações à legislação sanitária federal e estabelece as respectivas penalidades;

considerando o direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde conforme previsto nos termos do inciso V do art. 7º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990;

considerando o direito à informação adequada e clara sobre os diferentes produtos e serviços, com especificação correta de quantidade, características, composição, qualidade e preço, bem como sobre os riscos que apresentem, conforme o previsto pelo inciso III do art. 6º do Código de Defesa do Consumidor, Lei nº 8078, de 11 de setembro de 1990;

considerando que compete à União cuidar da saúde e assistência pública, da proteção e garantia das pessoas portadoras de deficiência, nos termos do inciso II do art. 23 da Constituição;

considerando as disposições previstas pela Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, que dá prioridade de atendimento às pessoas que especifica, e dá outras providências;

considerando as disposições previstas pela Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabelece normas gerais e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências;

considerando as disposições previstas pelo Decreto nº 5.296, de 02 de dezembro de 2004, que Regulamenta a Lei nº 10.048, de 8 de novembro de 2000, que dá prioridade de atendimento às pessoas que especifica, e a Lei nº 10.098, de 19 de dezembro de 2000, que estabelece normas gerais

e critérios básicos para a promoção da acessibilidade das pessoas portadoras de deficiência ou com mobilidade reduzida, e dá outras providências;

considerando as diretrizes estabelecidas pela Comissão Brasileira de Braille - CBB, e pela Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT, quanto a utilização do sistema Braille; considerando o documento Standard Rules on the Equalization of opportunities for person with disabilities adotado pela Assembléia Geral das Organizações das Nações Unidas;

considerando as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades estabelecidas na Política Nacional de Medicamentos, instituída pela Portaria n°. 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, e

aprovada pelo CNS pela Resolução n°. 338, de 20 maio de 2004, que busca garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos utilizados no país, promover o uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

considerando a importância do acesso à informação imparcial e de qualidade para orientar o autocuidado e a automedicação disposta no Report of the 4th WHO - Consultative Group on the Role of the Pharmacist;

considerando que as informações sobre medicamentos devem orientar pacientes e profissionais de saúde, favorecendo o uso racional, os rótulos de medicamentos devem conter informações que permitam identificá-lo, armazená-lo e rastreá-lo adequadamente, além de informar sobre riscos sanitários para algumas populações especiais e dispor que outras informações para o uso seguro do medicamento estarão dispostas na sua bula;

considerando as disposições específicas da Resolução ? RDC n°. 59, de 24 de novembro de 2009 que dispõe sobre a implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos e definição dos mecanismos para rastreamento de medicamentos, por meio de tecnologia de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados e dá outras providências;

considerando a competência da Anvisa, no cumprimento de suas atribuições regulamentares, quanto a implementação de ações para agilizar a operacionalização de suas atividades administrativas quanto ao registro, atualização e revalidação de produtos;

considerando a Medida Provisória no. 2.190-34, de 23 de agosto de 2001 que instituiu a isenção do recolhimento de taxa para acréscimo ou alteração de registro, referente aos rótulos de medicamentos; adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu,

Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece as diretrizes para a rotulagem de medicamentos.

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 2º Este Regulamento possui o objetivo de aprimorar a forma e o conteúdo dos rótulos de todos os medicamentos registrados e comercializados no Brasil, visando garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos.

Seção II- Abrangência

Art. 3º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos registrados na Anvisa.

Seção III- Definições

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico são adotadas as seguintes definições:

- I - bula: documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional;
- II - destinação comercial: venda permitida para farmácias e drogarias;
- III - destinação hospitalar: venda permitida para hospitais, clínicas e ambulatórios;
- IV - destinação institucional: venda permitida para os programas governamentais com destino aos postos de dispensação de medicamentos vinculados ao Sistema Único de Saúde;
- V - destinação profissional/ empresa especializada: venda permitida para profissionais ou empresa especializada;
- VI - embalagem: invólucro, recipiente ou qualquer forma de acondicionamento removível, ou não, destinado a cobrir, empacotar, envasar, proteger ou manter, especificamente ou não, medicamentos;
- VII - embalagem de transporte: embalagem utilizada para transporte de medicamentos acondicionados em suas embalagens primárias ou secundárias;
- VIII - embalagem hospitalar: embalagem secundária de medicamentos de venda com ou sem exigência de prescrição médica, utilizada para o acondicionamento de medicamentos com destinação hospitalar;
- IX - embalagem múltipla: embalagem secundária de medicamentos de venda sem exigência de prescrição médica dispensados exclusivamente nas embalagens primárias;
- X - embalagem primária: embalagem que mantém contato direto com o medicamento;
- XI - embalagem secundária: embalagem externa do produto, que está em contato com a embalagem primária ou envoltório intermediário, podendo conter uma ou mais embalagens primárias;
- XII - envoltório intermediário: embalagem opcional que está em contato com a embalagem primária e constitui um envoltório ou qualquer outra forma de proteção removível, podendo conter uma ou mais embalagens primárias, conforme aprovação da Anvisa;
- XIII - restrição de uso: limitação de uso de um medicamento quanto à população alvo, podendo ser para uso pediátrico, para uso adulto ou para uso adulto e pediátrico;
- XIV - restrição de prescrição: limitação de prescrição de um medicamento de acordo com a sua categoria de venda, podendo ser de venda sem exigência de prescrição médica, venda sob prescrição médica, com ou sem retenção de receita, de acordo com norma específica;
- V - restrição de destinação: limitação do estabelecimento alvo para a venda do medicamento, sendo que uma mesma apresentação pode ter mais de uma destinação, podendo ser comercial, hospitalar, institucional e profissional/ empresa especializada;
- XVI - rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados a fogo, pressão ou decalco, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagem;
- XVII - Sistema Braille: processo de leitura e escrita em relevo, com base em 64 (sessenta e quatro) símbolos resultantes da combinação de 6 (seis) pontos, dispostos em duas colunas de 3 (três) pontos;
- XVIII - Uso restrito a hospitais: medicamentos cuja administração é permitida apenas em ambiente hospitalar, independentemente da restrição de destinação, definidos em norma específica.

CAPÍTULO II - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS PARA OS RÓTULOS DE MEDICAMENTOS

Seção I - Das informações para as embalagens secundárias

Art. 5º Os rótulos das embalagens secundárias de medicamentos devem conter as seguintes informações:

- I - o nome comercial do medicamento;
- II - a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB);
- III - a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;
- IV - a via de administração;
- V - a quantidade total de peso líquido, volume e unidades farmacotécnicas, conforme o caso;
- VI - a quantidade total de acessórios dosadores que acompanha as apresentações, quando aplicável;
- VII - a forma farmacêutica;
- 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;
- IX - a composição qualitativa, conforme Denominação Comum Brasileira (DCB), e quantitativa de cada princípio ativo, incluindo, quando aplicável, a equivalência sal base;
- X - os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do medicamento;
- XI - o nome e endereço da empresa titular do registro no Brasil;
- XII - o nome e endereço da empresa fabricante, quando ela diferir da empresa titular do registro, citando a cidade e o estado, precedidos pela frase "Fabricado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da empresa titular do registro;
- XIII - o nome e endereço da empresa fabricante, quando o medicamento for importado, citando a cidade e o país precedidos pela frase "Fabricado por" e inserindo a frase "Importado por:" antes dos dados da empresa titular do registro;
- XIV - o nome e endereço da empresa responsável pela embalagem do medicamento, quando ela diferir da empresa titular do registro ou fabricante, citando a cidade e o estado ou, se estrangeira, a cidade e o país, precedidos pela frase "Embalado por:" e inserindo a frase "Registrado por:" ou "Importando por:", conforme o caso, antes dos dados da empresa titular do registro;
- XV - o número do Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ) do titular do registro;
- XVI - a expressão "Indústria Brasileira", quando aplicável;
- XVII - o nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia da empresa titular do registro;
- XVIII - telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade; e,
- XIX - a sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos.

§ 1º No caso de medicamento genérico e imunoterápico, é proibido usar nome comercial, devendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 2º No caso de medicamentos injetáveis classificados como Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV), tais como solução de cloreto de sódio, água para injeção, solução de glicose e outros açúcares e eletrólitos, é facultativo usar nome comercial, podendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 3º No caso de medicamentos fitoterápicos, deve-se utilizar a nomenclatura botânica, indicando espécie (Gênero + epíteto específico) para sua a denominação genérica; a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal e a composição do

medicamento deve indicar a relação real, em peso ou volume, do derivado vegetal utilizado a correspondência em marcadores e a descrição do derivado.

§ 4º No caso de medicamentos dinamizados, deve-se descrever os insumos utilizando a nomenclatura das farmacopéias e compêndios reconhecidos pela Anvisa para sua denominação genérica e a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela potência e escala de cada insumo ativo.

§ 5º É facultativo incluir a composição qualitativa dos excipientes, conforme Denominação Comum Brasileira (DCB), ou dos insumos inertes, no caso dos medicamentos dinamizados.

§ 6º É facultativo incluir informações sobre a empresa responsável pela comercialização do medicamento, informando o seu nome e endereço, citando a cidade e o estado precedidos pela frase "Comercializado por" e incluindo a frase "Registrado por:" antes dos dados da detentora do registro e informar

§ 7º É permitido incluir a logomarca da empresa farmacêutica titular do registro, bem como das empresas fabricantes e responsáveis pela embalagem e comercialização do medicamento, desde que não prejudiquem a presença das informações obrigatórias.

Art. 6º Nos rótulos das embalagens secundárias de medicamentos devem ser inseridas as seguintes frases de advertência:

I - "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS", em caixa alta; e,

II - "Informações ao paciente, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula" ou "Informações ao profissional de saúde, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula", conforme o tipo de bula disponibilizada na embalagem do medicamento, de acordo com norma específica.

Art. 7º No caso de contra-indicação, precaução ou advertência para o uso de princípios ativos, classe terapêutica e excipientes, devem-se incluir, em negrito, as frases de advertências previstas em norma específica.

Seção II - Das informações para as embalagens primárias

Art. 8º Os rótulos das embalagens primárias de medicamentos devem conter as seguintes informações:

I - o nome comercial do medicamento;

II - a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB);

III - a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;

IV - a via de administração;

V - o nome da titular do registro ou sua logomarca desde que a mesma contenha o nome da empresa; e,

VI - o telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), da empresa titular do registro ou de sua responsabilidade.

§ 1º No caso de medicamento genérico e imunoterápico, é proibido usar nome comercial, devendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 2º No caso de medicamentos injetáveis classificados como Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV), tais como solução de cloreto de sódio, água para injeção, solução de glicose e outros açúcares e eletrólitos, é facultativo usar nome comercial, podendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 3º No caso de medicamentos fitoterápicos, deve-se utilizar a nomenclatura botânica, indicando espécie (Gênero + epíteto específico) para sua a denominação genérica e a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal.

§ 4º No caso de medicamentos dinamizados, deve-se descrever os insumos utilizando a nomenclatura das farmacopéias e compêndios reconhecidos pela Anvisa para sua a denominação genérica e a concentração de cada principio ativo deve ser expressa pela potência e escala de cada insumo ativo.

§ 5º É permitido incluir o nome ou as logomarcas das empresas responsáveis pela fabricação, embalagem e comercialização dos medicamentos, desde que a mesma contenha o nome da empresa e seja informada a etapa da cadeia de sua responsabilidade, incluindo as frases: "Fabricado por:", "Comercializado por"; "Embalado por", e não se prejudique a legibilidade das informações exigidas para a embalagem primária.

§ 6º É permitido incluir as demais informações previstas para a embalagem secundária na embalagem primária, desde que não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias.

Art. 9º A impossibilidade de fazer constar na embalagem primária todas as informações exigidas nesta Resolução, deve ser justificada à Anvisa no momento da notificação, do registro ou pós registro.

Seção III - Das informações para as caixas de transporte

Art. 10. Os rótulos das caixas de transporte de medicamentos devem conter, impressas ou etiquetadas, as seguintes informações mínimas:

I - o nome comercial do medicamento;

II - a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB);

III - a concentração de cada princípio ativo, por unidade de medida ou unidade farmacotécnica, conforme o caso;

IV - a forma farmacêutica;

V - o nome da titular do registro ou sua logomarca desde que a mesma contenha o nome da empresa;

VI - os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do medicamento.

§ 1º No caso de medicamento genérico e imunoterápico, é proibido usar nome comercial, devendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 2º No caso de medicamentos injetáveis classificados como Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV), tais como solução de cloreto de sódio, água para injeção, solução de glicose e outros açúcares e eletrólitos, é facultativo usar nome comercial, podendo ser adotada apenas a denominação genérica.

§ 3º No caso de medicamentos fitoterápicos, deve-se utilizar a nomenclatura botânica, indicando espécie (Gênero + epíteto específico) para sua a denominação genérica e a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal.

§ 4º No caso de medicamentos dinamizados, deve-se descrever os insumos utilizando a nomenclatura das farmacopéias e compêndios reconhecidos pela Anvisa para sua a denominação genérica e a concentração de cada princípio ativo deve ser expressa pela potência e escala de cada insumo ativo.

Seção IV - Da disposição das informações nos rótulos

Art. 11. As letras utilizadas nos rótulos para identificação do nome comercial do medicamento e para a denominação genérica dos princípios ativos, devem ser de fácil leitura e ostentar o mesmo destaque.

Art. 12. A denominação genérica de cada princípio ativo deve ser disposta nos rótulos imediatamente abaixo do nome comercial, respeitando as seguintes regras de proporcionalidade:

I - para os medicamentos com até dois princípios ativos, o nome genérico de cada um deve ser disposto com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere do nome comercial;
II - para os medicamentos com três ou mais princípios ativos, o nome genérico de cada um deve ser disposto com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial.

§ 1º No caso de limitação no campo de impressão para descrever os princípios ativos conforme Denominação Comum Brasileira (DCB), englobando o nome do sal e da base, deve constar no rótulo o nome da substância base com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere do nome comercial e, imediatamente após, o nome do sal, com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere da base.

§ 2º No caso de limitação no campo de impressão para descrever os três ou mais princípios ativos, deve constar no rótulo a denominação genérica do princípio ativo que melhor justifique a indicação terapêutica do produto seguida da frase "+ ASSOCIAÇÃO", com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere do nome comercial e a composição do medicamento, qualitativa e quantitativa de todos os princípios ativos deve estar disposta no rótulo, em uma das faces da embalagem secundária ou, na sua ausência, na embalagem primária.

§ 3º No caso de limitação no campo de impressão para descrever todos os princípios ativos dos polivitamínicos, poliminerais e poliaminoácidos, podem ser adotadas as palavras: Polivitamínico, Polimineral e Poliaminoácido, como denominação genérica, com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere do nome comercial, e a composição do medicamento, qualitativa e quantitativa de todos os princípios ativos deve estar disposta no rótulo, em uma das faces da embalagem secundária ou, na sua ausência, na embalagem primária.

§ 4º No caso de limitação no campo de impressão para utilizar a denominação genérica do princípio ativo de produtos biológicos, ela pode ser abreviada conforme aprovado no registro.

Art. 13. A concentração por unidade de medida ou unidade farmacotécnica de cada princípio ativo que for disposto na identificação do medicamento, deve estar no mesmo campo de impressão, abaixo ou ao lado, do nome comercial ou da denominação genérica dos princípios ativos, com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere do nome comercial.

Parágrafo único. Para medicamentos genéricos, a concentração deve estar disposta abaixo da denominação genérica dos princípios ativos com tamanho mínimo de 50% da altura do maior caractere da denominação genérica.

Art. 14. A descrição da forma farmacêutica pode ser disposta com a quantidade total de peso líquido, volume ou unidades farmacotécnicas do medicamento.

Art. 15. As impressões do nome comercial, denominação genérica de cada princípio ativo e respectivas concentrações, devem ser repetidas nos rótulos das embalagens primárias destrutíveis, com mais de uma dose, visando permitir a identificação do medicamento durante todo o tratamento.

Art. 16. No caso de serem incluídas as logomarcas das empresas farmacêuticas: titular do registro, fabricante e responsáveis pela comercialização e embalagem do medicamento, elas devem ter dimensão máxima de 50% do tamanho do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica dos princípios ativos.

Art. 17. Não podem constar nos rótulos dos medicamentos, designações, símbolos, figuras, representações gráficas ou quaisquer indicações que possam tornar a informação falsa e incorreta, que possibilitem interpretação falsa, equívoco, erro e confusão em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, qualidade, forma de uso, finalidade e características do medicamento.

§ 1º É proibido:

I - incluir imagens de pessoas fazendo uso do medicamento;
II - incluir selos, marcas nominativas, figurativas ou mistas de instituições governamentais, entidades filantrópicas, fundações, associações e sociedades médicas, organizações não-governamentais, associações que representem os interesses dos consumidores ou dos profissionais de saúde e selos de certificação de qualidade, exceto se exigidos em normas específicas;
III - inclusão de imagens ou figuras que remetam à indicação do sabor do medicamento;
IV - usar expressões ou imagens que possam sugerir que a saúde de uma pessoa poderá ser afetada por não usar o medicamento; e,
V - utilizar rótulos com layout semelhante ao de um medicamento com o mesmo princípio ativo, forma farmacêutica e concentração, registrado anteriormente por outra empresa.

§ 2º É permitido:

I - utilizar figuras anatômicas, a fim de orientar o profissional de saúde ou o paciente sobre a correta utilização do produto; e,
II - informar o sabor do medicamento.

Art. 18. É permitido incluir em outro idioma as mesmas informações exigidas para os rótulos de medicamentos, desde que não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias e estejam de acordo com as informações constantes do registro do medicamento.

Seção V - Das informações e dispositivos para rastreabilidade do medicamento

Art. 19. O número do lote, data de fabricação (mês/ano) e data de validade (mês/ano), devem ser impressos nas embalagens de medicamentos de forma facilmente compreensível, legível e indelével, utilizando letras com a maior dimensão possível para a sua fácil leitura e identificação.

§ 1º A legibilidade destas informações deve ser garantida sem a utilização de instrumentos ópticos, a não ser para aquelas pessoas que necessitem de correção visual.

§ 2º Nas embalagens secundárias é proibido usar exclusivamente de relevo negativo ou positivo, sem cor ou com cor que não mantenha nítido e permanente o contraste com a cor do suporte para a impressão das informações exigidas no caput deste artigo.

§ 3º É facultativo imprimir nas embalagens primárias a data de fabricação (mês/ano).

Art. 20. As embalagens secundárias devem conter lacre ou selo de segurança que seja irrecuperável após seu rompimento e permita detectar qualquer tentativa de rompimento, para garantir a inviolabilidade das embalagens.

§ 1º Quando utilizado a colagem de abas, ela deve garantir os requisitos descritos no caput deste artigo para ser considerada um lacre de segurança.

§ 2º Quando utilizados selos de segurança, além das características descritas no caput deste artigo, eles não podem permitir a recolagem e devem conter a identificação personalizada do laboratório.

§ 3º No caso de embalagens que permitam o acesso às embalagens primárias por mais de uma extremidade, ambas devem atender aos requisitos contidos no caput deste artigo.

§ 4º Quando o medicamento for disponibilizado exclusivamente em embalagem primária e for passível de abertura, ela deverá conter lacre ou selo de segurança, conforme características do caput deste artigo.

Art. 21. As embalagens de medicamentos devem conter mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação, conforme dispostos em normas específicas.

Art. 22. É facultativo incluir nas embalagens secundárias de medicamentos ou, na sua ausência, nas embalagens primárias, o código de barras GTIN de identificação do produto, caso elas contenham mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

Parágrafo único. É permitido colocar o Código de Barras GTIN na face lateral da embalagem, sobre a faixa de restrição de prescrição, estruturando uma abertura na mesma.

Art. 23. É facultativo incluir nas embalagens secundárias de medicamentos ou, na sua ausência, nas embalagens primárias, a tinta reativa e sob a mesma a palavra "Qualidade" e a logomarca da empresa titular do registro caso elas contenham mecanismos de identificação e segurança que possibilitem o rastreamento do produto desde a fabricação até o momento da dispensação.

§ 1º A tinta reativa deve ser disposta em uma das laterais, na altura da faixa vermelha ou preta, sendo para isto permitido abrir uma janela nas referidas faixas que permita a fixação da tinta.

§ 2º Os medicamentos sem exigência de prescrição médica devem colocar a tinta reativa na altura do local que corresponde à faixa de restrição de uso.

§ 3º Qualquer outro local da face externa da embalagem pode ser utilizado desde que seja justificado tecnicamente, não afete as demais exigências legais e seja colocada uma indicação ao consumidor do local onde se deve raspar.

Seção VI - Das informações para as pessoas portadoras de deficiência visual

Art. 24. As embalagens secundárias de medicamentos que são dispensados para o paciente devem conter em sistema Braille, sem afetar a legibilidade das informações, o nome comercial do

medicamento ou, na sua falta, a denominação genérica de cada princípio ativo pela Denominação Comum Brasileira (DCB).

§ 1º No caso de medicamentos fitoterápicos, deve-se utilizar a nomenclatura botânica, indicando espécie (Gênero + epíteto específico).

§ 2º No caso de medicamentos dinamizados, deve-se descrever cada insumo ativo utilizando a nomenclatura das farmacopéias e compêndios reconhecidos pela Anvisa.

§ 3º No caso de medicamentos com mais de quatro princípios ativos, pode-se informar o nome do princípio ativo que justifique a indicação terapêutica do produto seguida da expressão "+ associação".

§ 4º No caso de medicamentos identificados pela denominação genérica de cada princípio ativo, em que haja limitação no campo de impressão para o sistema Braille, pode-se utilizar apenas o nome da base do princípio ativo.

CAPÍTULO III - DAS DISPOSIÇÕES ESPECÍFICAS PARA OS RÓTULOS DE MEDICAMENTOS

Seção I - Dos medicamentos de venda sob prescrição médica

Art. 25. Os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos com venda sob prescrição médica devem possuir faixa vermelha, em toda a sua extensão, no seu terço médio inferior e com largura não inferior a um quinto da maior face.

Parágrafo único. É proibido colocar as faixas no rodapé das embalagens, devendo-se respeitar o limite mínimo de 10 mm nas bases das embalagens ou na extremidade contrária a sua abertura.

Art. 26. Na faixa vermelha deve ser utilizada a referência de cor vermelha PANTONE 485C, que pode ser obtida através da mistura de pigmentos de qualquer fabricante de tintas, com variações máximas e mínimas aceitáveis para este tom, e ser aplicado um verniz sobre ela.

§ 1º É proibida a utilização de cores nos rótulos de medicamentos que possam causar confusão ou erro na identificação da faixa vermelha.

§ 2º É permitido utilizar o PANTONE 485C fora da faixa vermelha apenas na:

- I - descrição da concentração;
- II - descrição da quantidade do medicamento;
- III - descrição da via de administração;
- IV - frase "Amostra Grátis", seja nas letras ou em fundo vermelho;
- V - frase "Nova Fórmula"; e,
- VI - frase "Agite antes de usar".

Art. 27. No interior da faixa vermelha dos medicamentos de venda sob prescrição médica deve ser incluída apenas a frase, em caixa alta, "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA".

Parágrafo único. É permitida a inscrição qualitativa de todos os excipientes na face lateral da embalagem, sobre a faixa vermelha, estruturando uma abertura na mesma, utilizando letras com a maior dimensão possível para a sua fácil leitura e identificação.

Art. 28. Os rótulos das embalagens primárias dos medicamentos com venda sob prescrição médica devem possuir a frase, em caixa alta, "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA".

Seção II - Dos medicamentos de venda sem exigência de prescrição médica

Art. 29. Os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos com venda sem exigência de prescrição médica, além das informações mínimas exigidas nesta Resolução, devem conter:

- I - a frase, em negrito: "Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica";
- II - a indicação do medicamento, conforme disposto para o princípio ativo e classe terapêutica em norma específica; e, III - as contra-indicações de uso do medicamento.

Art. 30. Os rótulos das embalagens primárias dos medicamentos sem exigência de prescrição médica, disponibilizados exclusivamente em embalagem primária, além das informações exigidas nesta Resolução, devem possuir:

- I - a frase "EXIJA A BULA", em caixa alta, com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica;
- II - a sigla "MS" adicionada ao número de registro no Ministério da Saúde, conforme publicado em Diário Oficial da União (DOU), sendo necessários os treze dígitos; e,
- III - a restrição de uso por faixa etária, 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.

Seção III - Dos medicamentos à base de substâncias sujeitas a controle especial

Art. 31. Os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos à base de substâncias sujeitas a controle especial devem possuir uma faixa em toda sua extensão, no seu terço médio inferior e na cor vermelha ou preta, conforme definido em norma específica e suas atualizações, para a substância ou lista à qual pertence.

Parágrafo único. É proibida a colocação das faixas no rodapé das embalagens, devendo-se respeitar o limite mínimo de 10 mm nas bases das embalagens ou na extremidade contrária sua abertura.

Art. 32. Na faixa preta, deve ser utilizada a referência de cor preta PANTONE PROCESSO BLACK C, que pode ser obtida através da mistura de pigmentos de qualquer fabricante de tintas, com variações máximas e mínimas aceitáveis para este tom, e ser aplicado um verniz sobre ela.

§ 1º A faixa preta deve ter largura não inferior a um terço da maior face e exclui a exigência de faixa vermelha.

§ 2º É proibida a utilização de cores nos rótulos que possam causar confusão ou erro na identificação da faixa preta.

Art. 33. Na faixa vermelha devem ser utilizadas as especificações definidas nesta Resolução para os medicamentos com venda sob prescrição médica.

Art. 34. No interior da faixa dos medicamentos à base de substâncias sujeitas a controle especial, devem ser incluídas, em caixa alta, as frases definidas em norma específica e suas atualizações, para a substância ou lista à qual pertence.

Art. 35. Os rótulos das embalagens primárias dos medicamentos a base de substâncias sujeitas a controle especial devem possuir as frases definidas em norma específica e suas atualizações, para a substância ou lista a qual pertence.

Seção IV - Dos medicamentos com destinação hospitalar

Art. 36. Os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos com destinação exclusivamente hospitalar devem possuir a frase, em caixa alta, "EMBALAGEM HOSPITALAR", com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica.

Seção V - Dos medicamentos de uso restrito a hospitais

Art. 37. Os rótulos das embalagens secundárias de todos os medicamentos com uso restrito a hospitais, definidos em norma específica, devem possuir a frase, em caixa alta, "USO RESTRITO A HOSPITAIS", com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica.

§ 1º A frase deve ser disposta logo acima da faixa de restrição de prescrição, na face principal da embalagem.

§ 2º No caso de medicamentos com destinação hospitalar, a frase "USO RESTRITO A HOSPITAIS" dispensa a inclusão da frase "EMBALAGEM HOSPITALAR".

Seção VI - Dos medicamentos oriundos dos Laboratórios Oficiais

Art. 38. No caso de medicamentos oriundos de Laboratórios Oficiais para os quais são disponibilizados Mementos Terapêuticos ao invés de bulas para os profissionais de saúde, seguindo o estabelecido em norma específica, substituir a frase "Informações ao profissional de saúde, indicações, contra-indicações e precauções: vide bula" exigida para os rótulos das embalagens secundárias, por "Informações ao profissional de saúde, indicações, contra-indicações e precauções: vide Memento Terapêutico".

Seção VII - Dos medicamentos com destinação institucional

Art. 39. Os rótulos das embalagens primárias e secundárias de todos os medicamentos com destinação institucional, independente da restrição de prescrição, devem possuir a frase, em caixa alta, "PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO", com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica.

Parágrafo único. Nos rótulos das embalagens secundárias, a frase deve ser disposta logo acima da faixa de restrição de prescrição, ou em posicionamento equivalente no caso de inexistência da mesma, em sua face principal.

Art. 40. Os medicamentos com destinação institucional e de venda sob prescrição médica, com ou sem retenção de receita, podem substituir a palavra "VENDA" por "USO" nas frases exigidas para os rótulos das embalagens primárias e secundárias.

Seção VIII- Dos medicamentos destinados ao Ministério da Saúde

Art. 41. Os rótulos das embalagens dos medicamentos com destinação institucional destinados ao Ministério da Saúde, para distribuição através de programas de saúde pública, devem obedecer à identificação padronizada e descrita no Manual de Identificação Visual para Embalagens de Medicamentos, instituído por norma específica.

Seção IX - Dos medicamentos genéricos

Art. 42. Para os medicamentos genéricos, deve ser adotada para sua identificação, a denominação genérica de cada princípio ativo, em letras minúsculas, utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB), sendo expressamente proibido o uso de nome comercial.

Art. 43. Os rótulos de todas as embalagens dos medicamentos genéricos devem possuir, com tamanho de 30% da altura do maior caractere da denominação genérica, localizada imediatamente abaixo desta e com o mesmo destaque, a frase "Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999".

Art. 44. Os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos genéricos devem possuir o logotipo que os identifica, impresso dentro de uma faixa amarela disposta em sua face principal e faces laterais, no seu terço médio inferior e com largura não inferior a um quinto da maior face.

§ 1º É proibido colocar a faixa no rodapé das embalagens, devendo-se respeitar o limite mínimo de 10 mm nas bases das embalagens ou na extremidade contrária a sua abertura.

§ 2º Nas embalagens secundárias de medicamentos de venda sob prescrição médica, com ou sem retenção de receita, a faixa amarela deve ficar justaposta logo acima da faixa vermelha.

§ 3º Nas embalagens secundárias de medicamentos à base de substâncias sujeitas a controle especial para as quais é exigida a faixa preta, constantes na norma específica e suas atualizações, a faixa amarela deve ficar justaposta logo abaixo da faixa preta.

§ 4º Nas embalagens secundárias de medicamentos que podem ser vendidos sem exigência de prescrição médica, a faixa amarela deve estar no local correspondente ao que seria o da faixa vermelha.

Art. 45. Nas embalagens primárias dos medicamentos sem exigência de prescrição médica, que sejam disponibilizados em embalagens múltiplas e comercializados exclusivamente em embalagem primária, deve ser incluída a faixa amarela com o logotipo do medicamento genérico.

Art. 46. Na faixa amarela, deve ser utilizada a referência de cor amarela PANTONE 116C, que

pode ser obtida através da mistura de pigmentos de qualquer fabricante de tintas, com variações máximas e mínimas aceitáveis para este tom, e ser aplicado um verniz sobre ela.

§ 1º É proibida a utilização da cor amarela PANTONE 116C fora da faixa amarela e em embalagens de medicamentos que não sejam genéricos.

§ 2º É proibida a utilização de cores nos rótulos que possam causar confusão ou erro na identificação da faixa amarela.

Art. 47. O logotipo do medicamento genérico consiste em uma letra "G" estilizada e as palavras "Medicamento Genérico" escritas na cor azul PANTONE 276C, inseridas em um retângulo amarelo PANTONE 116C.

§ 1º As palavras "Medicamento Genérico" devem ser escritas com a letra tipo "Frutiger Bold Condensed".

§ 2º A palavra "Medicamento" deve ter o mesmo comprimento da palavra "Genérico", ou seja, a letra "M" deve iniciar no mesmo ponto da letra "G" e as letras "o" devem terminar nos mesmos pontos.

§ 3º O logotipo pode ser disposto na versão horizontal e deve ser composto pelas palavras "Medicamento" escrito logo acima da palavra "Genérico", precedido pela letra "G", conforme modelo no Anexo I desta Resolução.

§ 4º O logotipo pode ser disposto na versão vertical e deve ser composto pela letra "G", pela palavra "Medicamento", escrita logo abaixo e pela palavra "Genérico" logo abaixo desta, conforme modelo no Anexo I desta Resolução.

Art. 48. O tamanho do logotipo de medicamento genérico é variável conforme o tamanho da face principal da embalagem secundária do medicamento, entretanto, todas as proporções estabelecidas no logotipo devem ser rigorosamente mantidas, conforme Anexo I desta Resolução.

§ 1º Para embalagens de orientação horizontal deve ser utilizada a versão vertical do logotipo com as seguintes características:

I - a largura (w) deve ser igual a um quinto da largura da maior face; e
II - a altura (h) deve ser igual a 1,25 w.

§ 2º Para embalagens de orientação vertical deve ser utilizada a versão horizontal do logotipo, onde o retângulo tem as seguintes dimensões:

I - a altura (h) deve ser um quinto da altura da maior face; e
II - a largura (w) deve ser igual a 2,5 h.

Art. 49. É permitido imprimir informações exigidas para os rótulos nas laterais da faixa amarela, caso necessário.

Seção X - Dos medicamentos dinamizados

Art. 50. Os rótulos das embalagens dos medicamentos dinamizados devem conter a frase, conforme a categoria do medicamento, em negrito: "Medicamento Homeopático", "Medicamento Antroposófico" ou "Medicamento Anti-homotóxico".

Art. 51. Os rótulos das embalagens dos medicamentos dinamizados devem atender ao disposto em normas específicas sobre o registro e notificação de medicamentos dinamizados, além do disposto nesta Resolução.

Seção XI - Dos medicamentos fitoterápicos

Art. 52. Os rótulos das embalagens de medicamentos fitoterápicos devem conter a frase "MEDICAMENTO FITOTERÁPICO", em caixa alta e com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial.

Art. 53. Os medicamentos fitoterápicos que utilizarem como princípios ativos derivados vegetais, como extrato, suco e óleo, podem especificá-los logo após ou abaixo do nome botânico.

Seção XII - Dos medicamentos para reconstituição e uso oral

Art. 54. No caso de medicamentos nas formas farmacêuticas pó ou granulado, para suspensão ou solução, de uso oral, deve-se:

- I - indicar na embalagem primária a posição precisa, de forma clara e de fácil leitura, até onde o usuário deve acrescentar o diluente;
- II - inserir a frase "Modo de preparar: vide bula", no rótulo da embalagem secundária e primária;
- III - inserir a frase: "Após preparo, manter ____ por ____", indicando o cuidado de conservação e prazo de validade da solução ou suspensão reconstituída, no rótulo da embalagem primária ou da secundária, no caso de limitação no campo de impressão da embalagem primária, caso o cuidado de conservação do medicamento depois de preparado diferir do cuidado de conservação antes de aberto.

Seção XIII - Dos medicamentos com prazo de validade alterado após aberto

Art. 55. No caso de medicamentos cujo prazo de validade original reduzir após aberto, inserir a frase: "Após aberto, válido por ____", indicando após de validade após aberto, no rótulo da embalagem primária ou da secundária, no caso de limitação no campo de impressão da embalagem primária.

Seção XIV - Dos medicamentos para Terapia de Reidratação Oral (TRO)

Art. 56. Nos rótulos das embalagens dos medicamentos para Terapia de Reidratação Oral (TRO) deve ser expressa a quantidade dos princípios ativos em unidades de massa ou massa/volume, e na forma de mEq/L.

- § 1º Em caso de concentração de sódio entre 40 e 60 mEq/L, deve-se incluir a frase "Para prevenção da desidratação e manutenção da hidratação após a fase de reidratação".
- § 2º Quando o teor de sódio for igual a 90 mEq/L, deve-se incluir a frase "Para reidratação e manutenção da hidratação".

Seção XV - Das Soluções Parenterais de Pequeno Volume (SPPV)

Art. 57. Os rótulos das embalagens primárias das SPPV devem apresentar dimensões de modo a envolver, no máximo, 3/4 da área total do corpo do recipiente e o espaço livre para permitir a visualização do conteúdo do recipiente deve ser no sentido longitudinal do mesmo e ocupar a maior área possível, conforme figura 1 do Anexo II.

Art. 58. As informações impressas no rótulo da embalagem primária das SPPV devem estar dispostas paralelamente ao maior eixo do recipiente, com a margem esquerda do rótulo começando o mais próximo possível da base, e devem permitir a leitura integral do texto quando o recipiente for seguro pela haste ou gargalo, conforme figura 2 do Anexo II.

§ 1º Quando o nome comercial, a denominação genérica do princípio ativo, a concentração e volume total puderem ser impressos dentro de 180º da circunferência do recipiente, a impressão pode ser feita de forma perpendicular ao seu maior eixo, de acordo com a figura 3 do Anexo II.
§ 2º Para seringas preenchidas, o texto deve ser orientado no sentido "agulha - êmbolo" e de forma a não comprometer a visualização da sua graduação.

Art. 59. Para a rotulagem das embalagens primárias das SPPV contendo as substâncias definidas em instrução normativa específica, deve ser respeitada a padronização de cores para a gravação dos dizeres estabelecida na norma específica.

Art. 60. As ampolas de vidro dos medicamentos, definidos em instrução normativa específica, devem ser identificadas por dois anéis de cor estabelecida na norma específica, impressos na haste, com largura mínima de 0,6 mm.

§ 1º Quando o medicamento for constituído por apenas um princípio ativo, os dois anéis devem ser da mesma cor indicada para a família.
§ 2º Quando se tratar de associação com no máximo dois princípios ativos, cada anel deve corresponder à cor indicada para a respectiva família.
§ 3º No caso do princípio ativo ser um antagonista, um dos anéis deve ser branco e o outro da cor indicada para a família do princípio ativo a ser antagonizado.

Art. 61. As embalagens de SPPV que não permitam a identificação por anéis devem ser diferenciados pelos critérios de cores de impressão no rótulo e colocação de faixa com largura mínima de 3mm na parte superior do rótulo, com a cor correspondente a do anel de ruptura, definida em instrução normativa específica.

Seção XVI - Das Soluções Parenterais de Grande Volume (SPGV)

Art. 62. Os rótulos das embalagens das SPGV, além das informações mínimas exigidas nesta Resolução, devem conter:

I - a composição qualitativa e quantitativa, percentual;
II - conteúdo eletrolítico em mEq/L ou mmol/L; e,
III - osmolaridade; e
IV - volume total.

Art. 63. No caso da SPGV, de sistema fechado, que possuam apenas um sítio destinado a colocação do equipo, deve-se incluir a frase "Não é indicada a adição de outro medicamento."

Seção XVII - Dos Concentrados Polieletrólíticos para Hemodiálise (CPHD)

Art. 64. Os rótulos das embalagens dos CPHD devem apresentar:

I - faixa vermelha, com a cor vermelha PANTONE VERMELHO 485 C e largura correspondente a um quinto da maior face do rótulo, com os dizeres "Uso sob prescrição médica";
II - faixa no cabeçalho, com largura correspondente a um quinto da menor face do rótulo, de cor azul PANTONE BLUE 072 C.

Parágrafo único. Deve ser respeitado o limite mínimo de 10 mm nas bases das rotulagens, como caracterização daquilo que se entende como rodapé.

Art. 65. Para a denominação genérica dos CPHD, utilizar o nome de dois sais da formulação seguidos da expressão: "+ ASSOCIAÇÃO".

Parágrafo único. A seqüência de sais a ser utilizada deve seguir a ordem: sódio, potássio e cálcio.

Art. 66. Os rótulos das embalagens dos CPHD, além das informações mínimas exigidas nesta Resolução, devem conter:

I - composição qualitativa, de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB), e quantitativa dos sais expressas em p/v (g/L) ou p/p (g/g) no concentrado e mEq/L dos íons ou mMol/L das moléculas, após diluição, atendendo aos limites estabelecidos no Anexo III;
II - o modo de preparo, incluindo a proporção de diluição a ser empregada.

Art. 67. Nos rótulos das embalagens dos CPHD deve ser incluída, em negrito, a frase "USO RESTRITO EM HEMODIÁLISE".

Seção XVIII - Dos polivitamínicos, poliminerais e poliaminoácidos

Art. 68. Nos rótulos das embalagens dos polivitamínicos, poliminerais e poliaminoácidos, deve constar a formulação qualitativa e quantitativa por unidade farmacotécnica e o teor percentual de cada princípio ativo na dose/posologia diária máxima preconizada, expresso claramente em índices percentuais, relativos à Ingestão Diária Recomendada (IDR).

Seção XIX - Dos medicamentos com envoltórios intermediários

Art. 69. Os envoltórios intermediários devem possuir todas as informações mínimas exigidas para as embalagens primárias, quando ele impedir a visualização das informações dispostas nas embalagens primárias.

Parágrafo único. Quando o envoltório intermediário é utilizado para garantir a estabilidade do medicamento, conforme demonstrado em estudo de estabilidade, ele deve possuir a frase: "Apenas remover o envoltório para o uso".

Seção XX - Dos medicamentos com duas ou mais apresentações para uso concomitante ou seqüencial

Art. 70. As embalagens secundárias e primárias dos medicamentos com duas ou mais apresentações para uso concomitante ou seqüencial devem conter as suas datas de fabricação, validade e número de lote.

§ 1º O numero do lote da apresentação final deve ser correspondente ao da montagem do conjunto das apresentações para uso concomitante ou seqüencial.

§ 2º A data de fabricação do conjunto das apresentações deve ser a data da montagem do conjunto das apresentações para uso concomitante ou seqüencial.

§ 3º A data de validade da apresentação final deve ser a data da primeira apresentação a vencer.

Art. 71. Os rótulos das embalagens primárias das formas farmacêuticas sólidas ou outras previamente fracionadas para uso concomitante ou seqüencial devem possuir na parte frontal um retângulo, ou outra marcação divisória, em destaque, incluindo e indicando as unidades farmacotécnicas a serem administradas por dose e, no verso, devem constar a denominação genérica de cada princípio ativo e concentrações correspondentes àquela unidade farmacotécnica.

Seção XXI - Dos medicamentos com dessecantes desprendidos em sua embalagem

Art. 72. Quando na embalagem do medicamento houver dessecantes desprendidos em seu interior, na própria unidade do dessecante devem constar:

I - os dizeres, em caixa alta: "PERIGO. NÃO COMER";

II - a frase "Conteúdo: ____.", indicando a substância que constitui o dessecante.

Art. 73. É facultativo usar imagem, com no mínimo 10 mm de diâmetro, de um rosto de boca aberta ingerindo um sólido dentro de um círculo com uma faixa diagonal, ambos na cor vermelha, ou, de uma caveira, com ossos cruzados atrás ou abaixo do crânio da caveira, ambos de cor preta, conforme figuras do Anexo IV, informando sobre a proibição de ingestão do dessecante,

CAPÍTULO IV - AS ALTERAÇÕES DE ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS

Seção I - Das notificações de alterações de rotulagem

Art. 74. São passíveis de notificação de alteração de rotulagem, com implementação imediata sem manifestação prévia da Anvisa, as atualizações de informações nos rótulos a seguir relacionadas:

I - à Lista de Denominação Comum Brasileira (DCB);

II - ao Vocabulário Controlado;

III - ao novo enquadramento dos medicamentos quanto à restrição de uso e prescrição que venha a ser exigida em norma específica;

IV - à incorporação de frases de alerta que venha a ser exigida em norma específica;

V - aos Dizeres Legais, quanto ao Telefone do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC), e ao nome do responsável técnico, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia;

VI - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas internacionais; e

VII - aos Dizeres Legais, quanto à razão social das empresas nacionais, após aprovação da Anvisa da alteração de razão social.

Art. 75. Após qualquer alteração de rotulagem, relacionada à notificação de alteração de rotulagem, as empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos a partir da data da notificação, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

Seção II - Das alterações de rotulagem relacionadas ao pósregistro e renovação

Art. 76. Após qualquer alteração de pós-registro e renovação que envolva adequação de informação na rotulagem, as empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos, a partir da aprovação da petição pela Anvisa, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

Art. 77. No caso de alterações qualitativas excipientes aprovadas pela Anvisa, em que a empresa desejar manter o nome comercial e a mesma indicação terapêutica, os rótulos das embalagens secundárias e, na sua ausência, da primária, devem conter a frase "Nova Fórmula" próxima ao nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica, com tamanho mínimo de 30% da altura do seu maior caractere.

Parágrafo único. Esta frase é obrigatória por no mínimo um ano depois de aprovada a alteração.

Seção III - Da inclusão de informações não previstas nos rótulos de medicamentos

Art. 78. Caso seja identificada a necessidade de incluir alguma informação não prevista nesta Resolução nos rótulos de medicamentos, as empresas deverão peticionar uma alteração de rotulagem acompanhada de justificativa técnica.

§ 1º A inclusão de informações somente poderá ser implementada com a aprovação expressa da Anvisa, que será publicada em Diário Oficial da União (DOU).

§ 2º As empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos a partir da aprovação da petição pela Anvisa, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

Seção IV - Da inclusão de rótulo para apresentações com nova destinação

Art. 79. Para incluir novo rótulo para apresentação de medicamento anteriormente registrada que contemplará nova destinação, deve ser peticionada a inclusão de rotulagem.

Parágrafo único. O novo rótulo poderá diferir do rótulo aprovado anteriormente apenas no que se refere às informações específicas exigidas para a nova destinação.

CAPÍTULO V - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITORIAS

Art. 80. As empresas devem notificar a adequação da rotulagem, atendendo ao disposto nesta Resolução, e disponibilizar os novos rótulos nas embalagens dos medicamentos fabricados ou importados para venda no mercado nacional em até 540 (quinhentos e quarenta) dias a partir da publicação desta Resolução.

(Prazo suspenso pela RESOLUÇÃO - RDC Nº 26, DE 16 DE JUNHO DE 2011)

§ 1º Os novos rótulos deverão contemplar informações em conformidade com as aprovadas no registro, pós-registro ou renovação dos medicamentos.

§ 2º Os novos rótulos deverão ser disponibilizados no prazo previsto no caput deste artigo independentemente de manifestação prévia da Anvisa.

§ 3º As notificações de adequação das rotulagens serão verificadas durante a análise de pós-registro e renovações de registro, momento no qual poderão ser feitas exigências caso a rotulagem não se enquadre no estabelecido nesta Resolução.

Art. 81. Compete à autoridade sanitária estadual, municipal e federal proceder, nas inspeções rotineiras nas indústrias farmacêuticas ou importadoras de medicamentos, à verificação dos rótulos dos medicamentos, conforme o disposto nesta Resolução e aprovado no registro, pós-registro e renovação dos medicamentos, respeitando-se o prazo de adequação.

Art. 82. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado constituem infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 83. Ficam revogados os artigos 4º e 5º da Portaria nº 802, de 8 de outubro de 1998; a Resolução - RDC nº 9, de 2 de janeiro de 2001; e a Resolução - RDC nº 333, de 19 de novembro de 2003, com exceção do item 3 do Anexo, referente à regulamentação de nomes comerciais, e do item 17 do Anexo, cuja vigência foi restabelecida pela Resolução - RDC nº 60 de 26 de novembro de 2009 durante o período de transição de 90 dias.

Art. 84. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO.

O Anexo I foi retirado por se tratar de MANUAL DE IDENTIDADE VISUAL PARA A ROTULAGEM DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, não relacionado a medicamentos fitoterápicos ou dinamizados.

[Retornar ao Índice](#) RESOLUÇÃO - RDC Nº 59, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014

DOU DE 13/10/2014

Dispõe sobre os nomes dos medicamentos, seus complementos e a formação de famílias de medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V, e §§ 1º e 3º do art. 5 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, tendo em vista os incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 07 de outubro de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º O nome dos medicamentos e seus complementos, deverão atender aos critérios desta resolução.

Capítulo I - Das disposições gerais

Art. 2º Esta Resolução apresenta os critérios para a formação dos nomes dos medicamentos.

Art. 3º Este Regulamento se aplica a todos os medicamentos sujeitos ao registro ou notificação simplificada, excetuando-se os medicamentos genéricos e imunoterápicos.

Art. 4º Para efeito deste regulamento técnico são adotadas as seguintes definições:

I - nome de medicamento: é a designação do produto farmacêutico tecnicamente elaborado, para distingui-lo de outros;

II - fármaco(s) identificador(es): é o insumo farmacêutico ativo, ou conjunto destes em uma associação, responsável pela indicação terapêutica principal, presente em todos os integrantes de uma determinada família de medicamentos;

III - complemento de nome: palavra empregada como designação complementar, de uso não exclusivo, ao nome do medicamento; e

IV - família de medicamentos: conjunto de produtos farmacêuticos de uma mesma empresa, com mesmo(s) fármaco(s) identificador(es), agrupados por um nome comum e diferenciados por complementos individuais.

Capítulo II - Das famílias de medicamentos

Art. 5º Os medicamentos da mesma empresa, cuja formulação contenha pelo menos um fármaco identificador, poderão ser agrupados em famílias compartilhando um nome comum e adotando complementos diferenciadores que os distingam.

§ 1º A exclusão ou a substituição de um ou mais fármacos identificadores enseja a adoção de um nome distinto para tal medicamento.

§ 2º Para produtos farmacêuticos polivitamínicos, poliminerais e/ou poliaminoácidos é

admitida a mudança de parte da composição, mantida a indicação terapêutica original, visando à adequação do medicamento a populações-alvo específicas.

Art. 6º Na hipótese de formação de famílias, a empresa deverá adotar medidas distintivas complementares por meio da rotulagem dos produtos envolvidos, de forma a promover maior distinção entre eles.

Capítulo III - Dos nomes dos medicamentos

Seção I - Critérios para nomes de medicamentos

Art. 7º O nome de medicamento deve, preferencialmente, ser composto por uma única palavra e sua pronúncia pretendida no idioma português deve guardar relação direta com sua grafia. Parágrafo único. O nome pretendido deve guardar suficiente distinção gráfica e fonética em relação às designações de outros medicamentos já registrados.

Art.8º O nome de medicamentos isentos de prescrição médica poderá evocar a indicação terapêutica principal aprovada.

Art. 9º As vitaminas, minerais ou aminoácidos, isolados ou associados entre si, poderão adotar, para seus componentes, os sinônimos usuais utilizados na literatura técnica, desde que não exista controvérsia quanto a sua identidade.

Art. 10. Os fitoterápicos poderão adotar o nome popular, científico ou sinônimo usual na literatura técnica como nome do medicamento, desde que não exista controvérsia quanto a sua identidade, acrescido do nome da empresa e seguido da nomenclatura botânica que inclui gênero e espécie.

Art. 11. Os laboratórios oficiais mantidos pelo poder público podem adotar o próprio nome ou sigla característica junto ao nome do medicamento ou designação genérica.

Art. 12. É facultada a utilização da denominação genérica, conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, em sua ausência, a Denominação Comum Internacional (DCI), para designar as soluções parenterais de pequeno volume (SPPV) e soluções parenterais de grande volume (SPGV) unitárias isentas de fármacos, registradas como medicamento específico.

Art. 13. O Concentrado Polieletrólítico para Hemodiálise poderá adotar esta designação ou a abreviatura CPHD, precedida do nome da empresa.

Art. 14. Os medicamentos dinamizados adotarão, além do disposto nesta resolução, as disposições específicas contidas nas respectivas farmacopeias ou compêndios aceitos pela ANVISA.

Art. 15. Os nomes dos medicamentos e seus complementos não poderão empregar:

- I - os sufixos da denominação comum recomendada para cada classe terapêutica de substâncias farmacêuticas, ainda que em posição distinta da usualmente recomendada, dentro da própria classe química ou não;
- II - a parte da denominação comum do fármaco, não referida no inciso I, usualmente associada a determinado princípio ativo, quando este não fizer parte da composição do medicamento;
- III - abreviaturas, letras isoladas, sequências aleatórias de letras, algarismos arábicos ou

romanos, inclusive por extenso, sem significado evidente ao consumidor ou não possuam relação com as características do produto, no caso dos complementos diferenciais;

IV - designações que não correspondam à forma farmacêutica do medicamento em questão;

V - palavras ou expressões que possam induzir ao entendimento de que o medicamento seja inócuo, natural, isento ou com reduzidos efeitos colaterais, ou possua potência e qualidade superiores, propriedades especiais não comprovadas; ou

VI - palavras ou expressões que valorizem uma ação terapêutica, sem comprovação mediante estudos clínicos, e possam induzir o consumidor a entender que tal medicamento teria efeito terapêutico superior a outro medicamento de igual composição;

VII - nome de medicamento que foi indeferido por motivação de eficácia e segurança, exceto quando de mesma indicação terapêutica.

Parágrafo único. A ANVISA na avaliação de outras hipóteses não previstas neste artigo poderá, mediante motivação de risco ao consumidor, recusar o nome do medicamento pleiteado.

Seção II - Critérios para complementos de nomes de medicamentos.

Art. 16. Os complementos de nome devem ser utilizados com o objetivo de distinguir um determinado produto farmacêutico de outro já registrado pela mesma empresa, dentro de uma família de medicamentos.

§ 1º A Anvisa não considerará, para fins de registro, a exclusividade de utilização de complementos de nome.

§ 2º É vedada a utilização do mesmo complemento de nome com significados distintos.

§ 3º Poderão ser utilizados complementos de nome para distinção de vias de administração, forma farmacêutica, população-alvo, absorção ou ainda outras situações, mediante justificativa fundamentada da empresa.

§ 4º Deverão adotar complementos de nome aqueles medicamentos que apresentem cinética de liberação distinta, forma farmacêutica distinta ou via de administração distinta dentro de uma mesma família de medicamentos.

Art. 17. A empresa interessada deverá, ao propor a utilização de um determinado complemento de nome, justificar tecnicamente seu pleito, destacando como ele auxilia na distinção entre os medicamentos de uma mesma família ou outros medicamentos de denominação assemelhada.

Capítulo IV - Das disposições finais e transitórias

Art. 18. É responsabilidade da empresa proceder à avaliação do nome pretendido para dado medicamento diante dos critérios apresentados nesta Resolução, bem como à comparação com outros medicamentos da mesma categoria terapêutica ou outras categorias afins antes da submissão da proposta, buscando garantir a não colidência do nome proposto com outros já registrados.

Art. 19. É responsabilidade do titular do registro sanitário dar ampla publicidade a qualquer alteração de nome do medicamento ou seu complemento, decorrente do disposto nesta resolução.

Art. 20. Os nomes de medicamentos aprovados mediante publicação do respectivo registro sanitário pela ANVISA, que estejam de acordo com a regulamentação anterior à vigência desta Resolução, não serão objeto de revisão por parte da agência.

Parágrafo único. Constatado potencial risco sanitário relacionado ao nome de um ou mais medicamentos, seja por vício na concessão do mesmo ou por fatos supervenientes que possam indicar a possibilidade de que este induza a erro, será instruído processo administrativo para fundamentação e avaliação do mesmo.

Art. 21. É facultado ao titular de registro sanitário, a qualquer tempo, solicitar a alteração de nome de medicamento de sua propriedade, com vistas à adequação aos termos deste regulamento.

Art. 22. Os casos omissos nesta norma serão avaliados pela área técnica competente, ressalvado o direito de recurso do interessado à Diretoria Colegiada da Anvisa.

Art. 23. Revoga-se o item 3 da Resolução RDC n.º 333, de 19 de novembro de 2003.

Art. 24. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO
Diretor-Presidente

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 96, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2008

DOU DE 18/12/2008

Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o artigo 11, inciso IV, do Regulamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e conforme artigo 11, inciso IV, do Regimento Interno, aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 21 de novembro de 2008;

considerando a Constituição Federal de 1988;

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976;

considerando o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 24 de setembro de 1976;

considerando a Lei nº 9.782, de 26, de janeiro de 1999;

considerando a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999;

considerando a Lei nº 11.343 de 23 de agosto de 2006;

considerando o Decreto nº 78.992, de 21 de dezembro de 1976, que regulamenta a Lei nº 6.368, de 21 de outubro de 1976;

considerando a Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sobre infrações sanitárias,

considerando a Lei nº 9.294 de 15 de julho de 1996;

considerando o Decreto nº 2.018, de 1º de outubro de 1996, que regulamenta a Lei nº 9.294, de 15 de julho de 1996;

considerando a Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990;

considerando o Decreto nº 2.181, de 20 de março de 1997;

considerando a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990;

considerando a Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003;

considerando a RDC nº 26, de 30 de março de 2007;

considerando a Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998, que define a Política Nacional de Medicamentos; considerando a publicação do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária intitulada Estudo Comparado - Regulamentação da Propaganda de Medicamentos;

considerando a necessidade de atualização do Regulamento Técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e Informação de Medicamentos;

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

Art. 1º O Regulamento anexo a esta Resolução se aplica à propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos, de produção nacional ou estrangeira, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão.

Art. 2º Esta Resolução de Diretoria Colegiada entra em vigor 180 (cento e oitenta) dias após a sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO - REGULAMENTO

Art. 1º Este Regulamento se aplica à propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos de produção nacional ou estrangeira, quaisquer que sejam as formas e meios de sua veiculação, incluindo as transmitidas no decorrer da programação normal das emissoras de rádio e televisão.

TÍTULO I - REQUISITOS GERAIS

Art. 2º Para efeito deste Regulamento são adotadas as seguintes definições:

DENOMINAÇÃO COMUM BRASILEIRA/DCB - Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

DENOMINAÇÃO COMUM INTERNACIONAL/DCI - Denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo recomendada pela Organização Mundial da Saúde.

EMPRESA - Pessoa jurídica, de direito público ou privado, que exerça como atividade principal ou subsidiária a produção, manipulação, comércio, fornecimento, distribuição e divulgação de medicamentos, insumos farmacêuticos e outros produtos que sejam anunciados como medicamento.

MARCA NOMINATIVA - É aquela constituída por uma ou mais palavras no sentido amplo do alfabeto romano, compreendendo, também, os neologismos e as combinações de letras e/ou algarismos romanos e/ou arábicos.

MARCA FIGURATIVA - É aquela constituída por desenho, figura ou qualquer forma estilizada de letra e número, isoladamente.

MARCA MISTA - É aquela constituída pela combinação de elementos nominativos e figurativos ou de elementos nominativos com grafia apresentada de forma estilizada.

MATERIAL CIENTÍFICO - Artigos científicos publicados e livros técnicos.

MATERIAL DE AJUDA VISUAL - peça publicitária utilizada exclusivamente pelos propagandistas com o objetivo de apresentar aos profissionais prescritores e dispensadores os medicamentos com informações e linguagem uniformizadas pela empresa.

MEDICAMENTO BIOLÓGICO - Medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, e que tenha passado por todas as etapas de fabricação (formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do lote de produto biológico para uso).

MENSAGEM RETIFICADORA - É aquela elaborada para esclarecer e corrigir erros e equívocos causados pela veiculação de propagandas enganosas e/ou abusivas, e/ou que apresentem informações incorretas e incompletas sendo, portanto, capazes de induzir, direta ou indiretamente, o consumidor a erro e a se comportar de forma prejudicial à sua saúde e segurança.

MONOGRAFIA - Material elaborado mediante uma compilação de informações técnico-científicas provenientes de estudos publicados, livros técnicos e informações contidas na documentação de registro submetida à Anvisa, visando munir o profissional de saúde com variadas informações sobre determinado medicamento, apresentando resumos com informações equilibradas, ou seja, resultados satisfatórios e não satisfatórios, e conclusões fiéis à original.

NÍVEL DE EVIDÊNCIA I - Nível de estudo I: Ensaios clínicos randomizados, com desfecho e magnitude de efeitos clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em tese, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa. Metaanálises de ensaios clínicos de nível II, comparáveis e com validade interna, com adequado poder final e mínima possibilidade de erro alfa.

NÍVEL DE EVIDÊNCIA II - Nível de estudo II: Ensaio clínico randomizado que não preenche os critérios do nível I. Análise de hipóteses secundárias de estudos nível I.

PATROCÍNIO - Custeio total ou parcial da produção de material, programa de rádio ou televisão, evento, projeto comunitário, atividade cultural, artística, esportiva, de pesquisa ou de atualização científica, concedido como estratégia de marketing, bem como custeio dos participantes das atividades citadas.

PEÇA PUBLICITÁRIA - Cada um dos elementos produzidos para uma campanha publicitária ou de promoção de vendas, com funções e características próprias, que seguem a especificidade e a linguagem de cada veículo. Exemplos: anúncio, encarte, filmete, spot, jingle, cartaz, cartazete, painel, letreiro, display, folder, banner, móbil, outdoor, busdoor, visual aid etc.

PESSOA FÍSICA - aquela que, de forma direta ou indireta, seja responsável por atividades relacionadas à produção, manipulação, comércio, fornecimento, distribuição e divulgação de medicamentos, insumos farmacêuticos e outros produtos que sejam anunciados como medicamento.

PREPARAÇÃO MAGISTRAL - É aquela preparada na farmácia, de forma individualizada, para ser dispensada atendendo a uma prescrição de um profissional habilitado, respeitada a legislação vigente, que estabelece sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar.

PREPARAÇÃO OFICINAL - É aquela preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita nas farmacopéias, compêndios ou formulários reconhecidos pelo Ministério da Saúde.

PROGRAMAS DE FIDELIZAÇÃO - São aqueles realizados por farmácias e drogarias, as quais, na intenção de fidelizar o consumidor, possibilitam aos clientes, em troca da compra de produtos, a participação em sorteios, ganho de prêmios ou descontos na compra de produtos, entre outros benefícios.

PROPAGANDA/PUBLICIDADE - Conjunto de técnicas e atividades de informação e persuasão com o objetivo de divulgar conhecimentos, tornar mais conhecido e/ou prestigiado determinado

produto ou marca, visando exercer influência sobre o público por meio de ações que objetivem promover e/ou induzir à prescrição, dispensação, aquisição e utilização de medicamento.

PROPAGANDA/PUBLICIDADE ABUSIVA - É aquela que incita a discriminação de qualquer natureza, a violência, explora o medo ou superstições, se aproveita da deficiência de julgamento e de experiência da criança, desrespeita valores ambientais ou que seja capaz de induzir o usuário a se comportar de forma prejudicial ou perigosa à sua saúde ou segurança.

PROPAGANDA/PUBLICIDADE ENGANOSA - É qualquer modalidade de informação ou comunicação de caráter publicitário, inteira ou parcialmente falsa, ou que, por qualquer outro modo, mesmo por omissão de dado essencial do produto, seja capaz de induzir o consumidor a erro, a respeito da natureza, características, qualidade, quantidade, propriedades, origem, preço e quaisquer outros dados sobre produtos e serviços.

PROPAGANDA/PUBLICIDADE INDIRETA - É aquela que, sem mencionar o nome dos produtos, utiliza marcas, símbolos, designações e/ou indicações capaz de identificá-los e/ou que cita a existência de algum tipo de tratamento para uma condição específica de saúde.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA - Conjunto padronizado de elementos descritivos que permite a identificação de documentos utilizados, possibilitando sua localização e obtenção direta por um leitor interessado.

SUBSTÂNCIA ATIVA - Qualquer substância que apresente atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, tais como: cura, alívio, tratamento ou prevenção de doenças; ou afete qualquer função do organismo humano.

VACINAS - Produtos biológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculados, são capazes de induzir imunidade específica ativa e proteger contra a doença causada pelo agente infeccioso que originou o antígeno.

Art. 3º Somente é permitida a propaganda ou publicidade de medicamentos regularizados na Anvisa.

§ 1º A propaganda ou publicidade deve ser procedente de empresas regularizadas perante o órgão sanitário competente, quando assim a legislação o exigir, ainda que a peça publicitária steja de acordo com este Regulamento.

§ 2º Todas as alegações presentes na peça publicitária referentes à ação do medicamento, indicações, posologia, modo de usar, reações adversas, eficácia, segurança, qualidade e demais características do medicamento devem ser compatíveis com as informações registradas na Anvisa.

§ 3º - O conteúdo das referências bibliográficas citadas na propaganda ou publicidade de medicamentos isentos de prescrição devem estar disponíveis pela empresa no Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) e no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.

§ 4º - O conteúdo das referências bibliográficas citadas na propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição devem estar disponíveis no serviço de atendimento aos profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos.

Art. 4º Não é permitida a propaganda ou publicidade enganosa, abusiva e/ou indireta.

Parágrafo único - Fica vedado utilizar técnicas de comunicação que permitam a veiculação de imagem e/ou menção de qualquer substância ativa ou marca de medicamentos, de forma não declaradamente publicitária, de maneira direta ou indireta, em espaços editoriais na televisão;

contexto cênico de telenovelas; espetáculos teatrais; filmes; mensagens ou programas radiofônicos; entre outros tipos de mídia eletrônica ou impressa.

Art. 5º As empresas não podem outorgar, oferecer, prometer ou distribuir brindes, benefícios e vantagens aos profissionais prescritores ou dispensadores, aos que exerçam atividade de venda direta ao consumidor, bem como ao público em geral.

Art. 6º As informações exigidas neste Regulamento, quando exibidas em linguagem escrita, devem ser apresentadas em cores que contrastem com o fundo do anúncio, devem estar dispostas no sentido predominante da leitura da peça publicitária e devem permitir a sua imediata visualização, guardando entre si as devidas proporções de distância, indispensáveis à legibilidade e destaque.

Parágrafo único: No caso de propaganda ou publicidade veiculada na televisão, quando as informações escritas não forem locucionadas, elas deverão ser exibidas pelo tempo suficiente à leitura.

Art. 7º As informações sobre medicamentos devem ser comprovadas cientificamente.

Art. 8º É vedado na propaganda ou publicidade de medicamentos:

- I - estimular e/ou induzir o uso indiscriminado de medicamentos;
- II - sugerir ou estimular diagnósticos ao público em geral;
- III - incluir imagens de pessoas fazendo uso do medicamento;
- IV - anunciar um medicamento como novo, depois de transcorridos dois anos da data de início de sua comercialização no Brasil;
- V - incluir selos, marcas nominativas, figurativas ou mistas de instituições governamentais, entidades filantrópicas, fundações, associações e/ou sociedades médicas, organizações não-governamentais, associações que representem os interesses dos consumidores ou dos profissionais de saúde e/ou selos de certificação de qualidade;
- VI - sugerir que o medicamento possua características organolépticas agradáveis, tais como: "saboroso", "gostoso", "delicioso" ou expressões equivalentes; bem como a inclusão de imagens ou figuras que remetam à indicação do sabor do medicamento;
- VII - empregar imperativos que induzam diretamente ao consumo de medicamentos, tais como: "tenha", "tome", "use", "experimente";
- VIII - fazer propaganda ou publicidade de medicamentos e (ou) empresas em qualquer parte do bloco de receituários médicos;
- IX - criar expectativa de venda;
- X - divulgar como genéricos os medicamentos manipulados ou industrializados que não sejam genéricos, nos termos da Lei nº 9.787/99;
- XI - usar expressões ou imagens que possam sugerir que a saúde de uma pessoa poderá ser afetada por não usar o medicamento.

Art. 9º É permitido na propaganda ou publicidade de medicamentos:

- I - utilizar figuras anatômicas, a fim de orientar o profissional de saúde ou o paciente sobre a correta utilização do produto;
- I - informar o sabor do medicamento;

III - utilizar expressões tais como: "seguro", "eficaz" e "qualidade", em combinação ou isoladamente, desde que complementadas por frases que justifiquem a veracidade da informação, as quais devem ser extraídas de estudos veiculados em publicações científicas e devem estar devidamente referenciadas;

IV - utilizar expressões tais como: "absoluta", "excelente", "máxima", "ótima", "perfeita", "total" relacionadas à eficácia e à segurança do medicamento, quando fielmente reproduzidas de estudos veiculados em publicações científicas e devidamente referenciadas;

V - quando constar das propriedades aprovadas no registro do medicamento na Anvisa, informar que o medicamento pode ser utilizado por qualquer faixa etária, inclusive por intermédio de imagens;

VI - quando determinado pela Anvisa, publicar mensagens tais como: "Aprovado", "Recomendado por especialista", "o mais freqüentemente recomendado" ou "Publicidade Aprovada pela Vigilância Sanitária", pelo "Ministério da Saúde", ou mensagem similar referente a órgão congênere Estadual, Municipal e do Distrito Federal;

VII - fazer menção à quantidade de países onde o medicamento é comercializado e/ou fabricado, desde que os países sejam identificados na peça publicitária.

Art. 10 Os programas de fidelização realizados em farmácias e drogarias, dirigidos ao consumidor, não podem ter medicamentos como objeto de pontuação, troca, sorteios ou prêmios.

Parágrafo único - Todo o material publicitário de divulgação e o regulamento dos programas de fidelização devem informar sobre a restrição prevista no caput deste artigo.

Art. 11 A comparação de preços dirigida aos consumidores somente poder feita entre medicamentos que sejam intercambiáveis nos termos da Lei nº 9.787/99.

§ 1º Somente aos profissionais prescritores é permitida a comparação de preço entre medicamentos que não sejam intercambiáveis, com base em informações mercadológicas, desde que tenham o mesmo princípio ativo.

§ 2º A comparação deve ser feita entre os custos de tratamento ou, no caso de medicamentos de uso contínuo, entre as doses diárias definidas.

§ 3º A propaganda ou publicidade de medicamentos biológicos, assim classificados conforme regulamento específico, não pode apresentar comparação de preços, mesmo que elas tenham a mesma indicação.

§ 4º Quando informado um valor percentual do desconto e/ou o preço promocional do medicamento, o preço integral praticado pela farmácia ou drogaria também deve ser informado.

§ 5º Quando as farmácias e drogarias anunciarem descontos para medicamentos, seja por intermédio de anúncios veiculados na televisão, rádio, impressos, faixas ou qualquer outro meio, devem ter disponível, em local visível ao público, lista dos medicamentos anunciados com o preço reduzido conforme artigo 18 deste Regulamento.

Art. 12 É permitido oferecer, aos prescritores e dispensadores, material com a relação de medicamentos genéricos em lista que contemple o número de registro na Anvisa, o nome do detentor do registro, a apresentação, incluindo a concentração, a forma farmacêutica e a quantidade, o nome do medicamento de referência e o respectivo detentor do registro, ficando dispensadas as informações dos artigos 17, 22, 23 e 27 deste Regulamento.

Art. 13 É permitido somente às distribuidoras de medicamentos, farmácias e drogarias receberem catálogo de produtos contendo as seguintes informações: nome comercial dos medicamentos, incluindo àqueles sujeitos à retenção de receita; a substância ativa de acordo com a DCB/DCI; a apresentação, incluindo a concentração, forma farmacêutica e quantidade; o número de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária; e o respectivo preço, ficando dispensadas as informações dos artigos 17, 22, 23 e 27.

Art. 14 A propaganda ou publicidade de medicamentos não pode utilizar designações, símbolos, figuras ou outras representações gráficas, ou quaisquer indicações que possam tornar a informação falsa, incorreta, ou que possibilitem interpretação falsa, equívoco, erro e/ou confusão em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, qualidade, forma de uso, finalidade e/ou características do produto.

Art. 15 As comparações realizadas de forma direta ou indireta entre quaisquer medicamentos, isentos de prescrição ou não, devem estar baseadas em informações extraídas de estudos comparativos, veiculados em publicações científicas, preferencialmente com níveis de evidência I ou II, e especificar a referência bibliográfica completa.

Parágrafo único - As comparações relacionadas à biodisponibilidade e à bioequivalência de princípios ativos poderão ser feitas com base em estudos aprovados pela Anvisa emitidos por laboratórios certificados, desde que devidamente referenciados.

Art. 16 Quando se tratar de medicamento genérico, de acordo com a Lei nº 9.787/99 e suas regulamentações, a propaganda ou publicidade deve incluir a frase: "Medicamento Genérico - Lei nº 9.787/99".

Art. 17 A propaganda ou publicidade de medicamentos que apresentem efeitos de sedação e/ou sonolência, conforme a bula do medicamento registrada na Anvisa, deve apresentar a advertência: "(nome comercial do medicamento ou, no caso dos medicamentos genéricos, a substância ativa) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.", ficando dispensada a advertência do artigo 23 deste Regulamento.

Parágrafo único. A advertência a que se refere o caput desse artigo deverá obedecer aos critérios do artigo 24.

Art. 18 Os preços dos medicamentos, quando informados ao público em geral, devem ser indicados por meio de listas nas quais devem constar somente o nome comercial do produto; a substância ativa, segundo a DCB/DCI; a apresentação, incluindo a concentração, forma farmacêutica e a quantidade; o número de registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária; o nome do detentor do registro; e o preço dos medicamentos listados.

Parágrafo único. No caso dos medicamentos isentos de prescrição médica, ficam permitidas outras formas de comunicação, que não sejam as listas, desde que incluam as demais informações exigidas por este Regulamento.

Art. 19 Quando as farmácias e drogarias utilizarem frases para informar a redução de preços para grupos de medicamentos, tais como "desconto para anticoncepcionais", "genéricos com 30% de desconto", não podem ser utilizados outros argumentos de cunho publicitário.

Art. 20 Na propaganda ou publicidade dirigida aos profissionais habilitados a dispensar ou prescrever medicamentos, as informações referentes ao preço máximo ao consumidor devem mencionar a respectiva fonte, bem como informar apresentação, incluindo concentração, forma farmacêutica e quantidade do medicamento.

Art. 21 No caso específico de ser apresentado o nome e/ou imagem de profissional de saúde, como respaldo das propriedades anunciadas do medicamento, é obrigatório constar, de maneira clara, na mensagem publicitária, o nome do profissional interveniente e seu número de inscrição no respectivo Conselho ou outro órgão de registro profissional.

TÍTULO II - REQUISITOS PARA A PROPAGANDA OU PUBLICIDADE DE MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO

Art. 22 A propaganda ou publicidade de medicamentos isentos de prescrição médica deve cumprir os requisitos gerais, sem prejuízo do que, particularmente, se estabeleça para determinados tipos de medicamentos, sendo exigido constar as seguintes informações:

- I - nome comercial do medicamento, quando houver;
- II - nome da substância ativa de acordo com a DCB e, na sua falta, a DCI ou nomenclatura botânica, que deverá ter, no mínimo, 50% do tamanho do nome comercial;
- III - número de registro na Anvisa, contemplando, no mínimo, nove dígitos, com exceção das peças publicitárias veiculadas em rádio;
- IV - no caso dos medicamentos de notificação simplificada, a seguinte frase: "MEDICAMENTO DE NOTIFICAÇÃO SIMPLIFICADA RDC Anvisa N°...../2006. AFE n°:.....", com exceção das peças publicitárias veiculadas em rádio;
- V - as indicações;
- VI - data de impressão das peças publicitárias;
- VII - a advertência: "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO", que deve observar o artigo 6º.

a) Os requisitos dos incisos "II", "V", "VI" e "VII" aplicam-se às formulações oficinais, tendo como embasamento técnico-científico a literatura nacional e internacional, oficialmente reconhecida e relacionada no anexo II deste Regulamento.

b) A emissora de rádio, a partir da venda do espaço promocional, deve ter à disposição do consumidor e da autoridade sanitária, a informação sobre o número de registro ou, no caso dos medicamentos de notificação simplificada, a Resolução que autoriza a fabricação, importação e/ou comercialização do medicamento.

c) Quando direcionada ao público em geral, os termos técnicos da propaganda ou publicidade de medicamentos isentos de prescrição médica deverão ser escritos de maneira a facilitar a compreensão do público.

d) No caso de medicamentos com mais que dois e até quatro substâncias ativas, a veiculação dos nomes das substâncias ativas na propaganda ou publicidade pode ser feita com, no mínimo, 30% do tamanho do nome comercial.

e) No caso de medicamentos com mais de quatro fármacos que tenham algum impedimento técnico de cumprir o disposto no item imediatamente anterior, pode ser utilizado na propaganda ou publicidade o nome genérico do fármaco/ substância ativa que justifique a indicação terapêutica do produto seguida da expressão "+ ASSOCIAÇÃO", em tamanho correspondente a 50% do tamanho do nome comercial.

f) No caso de complexos vitamínicos e ou minerais, e ou de aminoácidos pode ser utilizado na propaganda ou publicidade as expressões Polivitamínico e ou, Poliminerais e ou Poliaminoácidos, como designação genérica, correspondendo a 50% do tamanho do nome comercial do produto.

Art. 23 A propaganda ou publicidade de medicamentos isentos de prescrição médica deve, também, veicular advertência relacionada à substância ativa do medicamento, conforme tabela do anexo III.

Parágrafo único. No caso de não ser contemplada alguma substância ativa ou associação na tabela do anexo III, a propaganda ou publicidade deve veicular a seguinte advertência: "(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".

Art. 24 A advertência a que se refere o artigo 23 deve ser contextualizada na peça publicitária, de maneira que seja pronunciada pelo personagem principal, quando veiculada na televisão; proferida pelo mesmo locutor, quando veiculada em rádio; e, quando impressa, deve causar o mesmo impacto visual que as demais informações presentes na peça publicitária, apresentand^ose com, no mínimo, 35% do tamanho da maior fonte utilizada.

I - A locução das advertências de que trata o caput deste artigo deve ser cadenciada, pausada e perfeitamente audível.

II - Se a propaganda ou publicidade de televisão não apresentar personagem principal, as advertências devem observar os seguintes requisitos:

a) após o término da mensagem publicitária, a advertência será exibida em cartela única, com fundo azul, em letras brancas, de forma a permitir a perfeita legibilidade e visibilidade, permanecendo imóvel no vídeo;

b) a locução deve ser diferenciada, cadenciada, pausada e perfeitamente audível;

c) a cartela obedecerá ao gabarito RTV de filmagem no tamanho padrão de 36,5cmx27cm (trinta e seis e meio centímetros por vinte e sete centímetros);

d) as letras apostas na cartela serão da família tipográfica Humanist 777 Bold ou Frutiger 55 Bold, corpo 38, caixa alta.

III - Na internet, a advertência deve ser exibida permanentemente e de forma visível, inserida em retângulo de fundo branco, emoldurada por filete interno, em letras de cor preta, padrão Humanist 777 Bold ou Frutiger 55 Bold, caixa alta, respeitando a proporção de dois décimos do total do espaço da propaganda.

Art. 25 Fica proibida a veiculação, na televisão, de propaganda ou publicidade de medicamentos nos intervalos dos programas destinados a crianças, conforme classificação do Estatuto da Criança e do Adolescente, bem como em revistas de conteúdo dedicado a este público.

Art. 26 Na propaganda ou publicidade de medicamentos isentos de prescrição é vedado:

I - usar expressões tais como: "Demonstrado em ensaios clínicos", "Comprovado cientificamente";

II - sugerir que o medicamento é a única alternativa de tratamento e/ou fazer crer que são supérfluos os hábitos de vida saudáveis e/ou a consulta ao médico;

III - apresentar nome, imagem e/ou voz de pessoa leiga em medicina ou farmácia, cujas características sejam facilmente reconhecidas pelo público em razão de sua celebridade, afirmando ou sugerindo que utiliza o medicamento ou recomendando o seu uso;

IV - usar de linguagem direta ou indireta relacionando o uso de medicamento a excessos etílicos ou gastronômicos;

V - usar de linguagem direta ou indireta relacionando o uso de medicamento ao desempenho físico, intelectual, emocional, sexual ou à beleza de uma pessoa, exceto quando forem propriedades aprovadas pela Anvisa;

VI - apresentar de forma abusiva, enganosa ou assustadora representações visuais das alterações do corpo humano causadas por doenças ou lesões;

VII - incluir mensagens, símbolos e imagens de qualquer natureza dirigidas a crianças ou adolescentes, conforme classificação do Estatuto da Criança e do Adolescente.

TÍTULO III - REQUISITOS PARA PROPAGANDA OU PUBLICIDADE DE MEDICAMENTOS INDUSTRIALIZADOS DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Art. 27 A propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve cumprir os requisitos gerais, sem prejuízo do que, particularmente, se estabeleça para determinados tipos de medicamentos, e fica restrita aos meios de comunicação destinados exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos, devendo incluir informações essenciais referentes:

I - ao nome comercial do medicamento, quando houver;

II - ao nome da substância ativa de acordo com a DCB e, na sua falta, a DCI ou nomenclatura botânica, que deverá ter, no mínimo, 50% do tamanho do nome comercial;

III - ao número de registro na Anvisa, contemplando no mínimo os nove dígitos;

IV - às indicações;

V - às contra-indicações;

VI - aos cuidados e advertências (contemplando as reações adversas e interações com medicamentos, alimentos e álcool);

VII - à posologia;

VIII - à classificação do medicamento em relação à prescrição e dispensação;

IX - à data de impressão das peças publicitárias impressas.

§ 1º As informações exigidas por este artigo devem se apresentar com fonte de, no mínimo, dois milímetros.

§ 2º Na propaganda ou publicidade de vacinas, deverá constar, ainda, a informação sobre o número de doses necessárias para uma completa imunização.

Art. 28 Na propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição, quando forem destacados os benefícios do medicamento no texto da peça publicitária, devem ser destacadas, pelo menos, uma contra-indicação e uma interação medicamentosa mais freqüente, dentre aquelas exigidas no artigo 27, incisos, V e VI, causando impacto visual ao leitor e obedecendo à proporcionalidade de 20% do tamanho da maior fonte utilizada.

Art. 29 A propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição veiculada na internet deve ser acessível, exclusivamente, aos profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos, por meio de sistema de cadastramento eletrônico, devendo ser apresentado um termo de responsabilidade informando sobre a restrição legal do acesso.

Parágrafo único. As bulas dos medicamentos de venda sob prescrição médica veiculadas na internet, sem acesso restrito, devem ser atualizadas, reproduzir fielmente as aprovadas pela Anvisa e não podem apresentar designações, símbolos, figuras, desenhos, imagens, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário em relação aos medicamentos.

Art. 30 Quaisquer afirmações, citações, tabelas ou ilustrações relacionadas a informações científicas devem ser extraídas de estudos clínicos, veiculados em publicações científicas, preferencialmente com níveis de evidência I ou II.

§ 1º As afirmações, citações, tabelas ou outras ilustrações a que se refere o caput do artigo devem ser fielmente reproduzidas e especificar a referência bibliográfica.

§ 2º A criação de gráficos, quadros, tabelas e ilustrações de mecanismos de ação para transmitir informações, que não estejam assim representadas nos estudos científicos, deve expressar com rigor a veracidade das informações e especificar a referência bibliográfica completa.

§ 3º Os gráficos, tabelas e ilustrações de mecanismos de ação de que trata este artigo devem ser verdadeiros, exatos, completos, não tendenciosos, bem como não podem ser apresentados de forma que possibilitem erro ou confusão quanto às características do medicamento através do impacto visual.

Art. 31 As afirmações relacionadas à biodisponibilidade e à bioequivalência de princípios ativos poderão ser feitas com base em estudos aprovados pela Anvisa emitidos por laboratórios certificados, desde que devidamente referenciados

Art. 32 A propaganda ou publicidade de medicamentos sob controle especial, sujeitos à venda sob prescrição médica, com notificação de receita ou retenção de receita, além de observar as disposições deste regulamento técnico, somente pode ser efetuada em revistas de conteúdo exclusivamente técnico, referentes a patologias e medicamentos, dirigidas direta e unicamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

§ 1º Ficam excluídas das revistas mencionadas no caput deste artigo, aquelas que possuam matérias de cunho sociocultural e outras que não sejam técnic^ocientíficas.

§ 2º É permitida a veiculação de propaganda ou publicidade dos medicamentos citados no caput deste artigo, em cópia fiel de artigo técnic^ocientífico referente à substância ativa do medicamento divulgado e publicado em revistas mencionadas no caput, especificando a referência bibliográfica completa, bem como em material de ajuda visual de uso exclusivo do propagandista e monografias do medicamento.

TÍTULO IV - REQUISITOS PARA AMOSTRAS GRÁTIS

Revogado pela RDC nº 60/2009

Verificar a IN nº 05/2009

TÍTULO V - REQUISITOS PARA MATERIAL INFORMATIVO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Art. 36 - Para a divulgação de informações sobre medicamentos manipulados é facultado às farmácias o direito de fornecer, exclusivamente aos profissionais habilitados a prescrever medicamentos, material informativo que contenha somente os nomes das substâncias ativas utilizadas na manipulação de fórmulas magistrais, segundo a sua Denominação Comum Brasileira ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional ou a nomenclatura botânica, bem como as respectivas indicações terapêuticas, fielmente extraídas de literatura especializada e publicações científicas, devidamente referenciadas. Parágrafo único. O material informativo a que se refere o caput desse artigo não pode veicular nome comercial, preço, designações, símbolos, figuras, imagens, desenhos, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário em relação à substância ativa.

Art. 37 É vedado fazer propaganda ou publicidade de empresas em blocos de receituários médicos.

TÍTULO VI - REQUISITOS PARA A VISITA DE PROPAGANDISTAS

Art. 38 Quando as informações técnicas sobre os medicamentos industrializados e manipulados forem levadas aos profissionais prescritores ou dispensadores por intermédio de propagandistas das empresas, elas deverão ser transmitidas com intuito de promover a prescrição e dispensação do medicamento de forma adequada e condizente com a Política Nacional de Medicamentos.

§ 1º Nas suas ações de propaganda ou publicidade, os propagandistas devem limitar-se às informações científicas e características do medicamento registradas na Anvisa.

§ 2º A visita do propagandista não pode interferir na assistência farmacêutica, nem na atenção aos pacientes, bem como não pode ser realizada na presença de pacientes e seus respectivos acompanhantes, ficando a critério das instituições de saúde a regulamentação das visitas dos propagandistas.

TÍTULO VII - REQUISITOS PARA PROPAGANDA OU PUBLICIDADE EM EVENTOS CIENTÍFICOS

Art. 39 Nos eventos científicos pode ser distribuído aos profissionais de saúde não habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos e aos estudantes da área de saúde material científico contendo o nome comercial do medicamento, a substância ativa e o nome da empresa.

Art. 40 O material de propaganda ou publicidade de medicamentos deve ser distribuído aos participantes dos eventos que estiverem com a identificação de sua categoria profissional claramente visível nos crachás.

Art. 41 A identificação dos espaços na área de exposição e no interior dos auditórios e similares pode apresentar o nome comercial do medicamento, quando for o caso, juntamente com a respectiva substância ativa e/ou o nome da empresa, podendo ser utilizada a marca figurativa ou mista do produto presente na embalagem aprovada pela Anvisa.

Parágrafo único - Fica proibido a utilização de designações, símbolos, figuras, imagens, desenhos, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário em relação aos medicamentos.

(Parágrafo incluído pela RESOLUÇÃO-RDC Nº 23, DE 20 DE MAIO DE 2009)

Art. 42 Qualquer apoio ou patrocínio, total ou parcial, aos profissionais de saúde para participação em eventos científicos, nacionais ou internacionais, não deve estar condicionado à prescrição, dispensação e/ou propaganda ou publicidade de algum tipo de medicamento.

§ 1º O patrocínio por uma ou mais empresas, de quaisquer eventos, simpósios, congressos, reuniões, conferências e assemelhados, públicos ou privados, seja ele parcial ou total, deve ser exposto com clareza no ato da inscrição dos participantes e nos anais, quando estes existirem.

§ 2º Os palestrantes de qualquer sessão científica que estabeleçam relações com laboratórios farmacêuticos ou tenham qualquer outro interesse financeiro ou comercial devem informar potencial conflito de interesses aos organizadores dos congressos, com a devida indicação na programação oficial do evento e no início de sua palestra, bem como, nos anais, quando estes existirem.

Art. 43 Os organizadores de eventos científicos que permitam a propaganda ou publicidade de medicamentos devem informar a Anvisa, com antecedência de três meses, a realização de quaisquer eventos científicos regionais, nacionais e internacionais, contemplando local e data de realização, bem como as categorias de profissionais participantes.

(Vide a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 05, DE 20 DE MAIO DE 2009)

TÍTULO VIII - REQUISITOS PARA CAMPANHAS SOCIAIS

Art. 44 A divulgação de campanha social deve ter como único objetivo informar ações de responsabilidade social da empresa, não podendo haver menção a nomes de medicamentos, nem publicidade destes produtos, da mesma forma que nenhuma propaganda ou publicidade de medicamentos pode se referir às ações de campanhas sociais da empresa.

TÍTULO IX - DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 45 Fica estabelecido o prazo de 180 (cento e oitenta) dias, a contar da data de publicação deste regulamento, para as empresas e pessoas físicas responsáveis pela propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação, promoção ou comercialização de medicamentos se adequarem às novas disposições deste regulamento.

Art. 46 A concessão de redução no preço de medicamento, bem como a sua aquisição de forma gratuita condicionada ao envio de cupons, cartões ou qualquer outro meio ou material, ou ao fornecimento de quaisquer dados que permitam identificar o paciente, o profissional prescritor, a instituição à qual o profissional está vinculado ou o local da prescrição, fica sob regulamentação da Câmara de Regulação de Medicamentos.

Art. 47 Os materiais citados nos artigos 12, 13, caput do artigo 18 e 39 não poderão utilizar designações, símbolos, figuras, imagens, desenhos, marcas figurativas ou mistas, slogans e quaisquer argumentos de cunho publicitário em relação aos medicamentos.

(Redação dada pela RESOLUÇÃO-RDC Nº 23, DE 20 DE MAIO DE 2009)

Art. 48 Após a publicação da decisão condenatória que aplicar a sanção de mensagem retificadora, o responsável será notificado para apresentar o plano de mídia da propaganda ou publicidade veiculada de forma irregular e uma proposta de mensagem retificadora com o respectivo plano de mídia provisório.

§ 1º A mensagem retificadora deve contemplar:

I - declaração de que a empresa ou pessoa física foi condenada em processo administrativo sanitário, instaurado pela Anvisa e/ou autoridade sanitária local, a divulgar mensagem de retificação e esclarecimento para compensar propaganda ou publicidade de produto sujeito à vigilância sanitária veiculada em desconformidade com a legislação sanitária federal;
II - listar as irregularidades, identificadas na propaganda e analisadas no processo administrativo sanitário, que culminaram na aplicação da mensagem retificadora, esclarecendo os erros, equívocos e enganos causados e prestando as informações corretas e completas sobre o produto divulgado;
III - No caso de medicamentos isentos de prescrição, veicular a seguinte advertência: "Todo medicamento também oferece riscos. Para evitar danos à sua saúde, informe-se."
IV - No caso de medicamentos de venda sob prescrição, informar as contra-indicações, cuidados, advertências, reações adversas e interações medicamentosas do medicamento, bem como veicular a seguinte advertência: "Informações equilibradas e avaliadas criteriosamente são essenciais para a prescrição e o uso racional de medicamentos."

§ 2º O plano de mídia provisório poderá ser modificado e/ou adaptado, assim como poderão ser impostos outros requisitos que levarão em consideração o tipo de produto divulgado, o risco sanitário e o público atingido.

Art. 49 A veiculação da mensagem retificadora deve observar os seguintes requisitos:

I - Na televisão, a mensagem retificadora deve ser veiculada em texto escrito sobre fundo verde, sem imagens, com letras brancas, padrão Humanist 777 ou Frutiger 55, subindo em rol de caracteres, com locução em "off", cadenciada, sem fundo musical e perfeitamente audível.
II - Em rádio, a mensagem retificadora deve ser lida sem fundo musical e com locução cadenciada e perfeitamente audível.
III - Nos jornais, revistas, mídia exterior e congêneres, a mensagem retificadora deve ser publicada em fundo branco, emoldurado por filete interno e com letras de cor preta, padrão Humanist 777 ou Frutiger 55.
IV - Na Internet, a mensagem retificadora deve ser inserida em fundo branco, emoldurado por filete interno, com letras de cor preta, padrão Humanist 777 ou Frutiger 55.
V - Caso o espaço publicitário seja suficiente, a mensagem deve ser veiculada em cartela única, com as letras em tamanho legível. Caso não seja suficiente, a mensagem deve ser exibida seqüencialmente e de forma perfeitamente legível.
VI - O responsável pode ser notificado para apresentar, no prazo de dez dias contados do recebimento da notificação, prorrogável uma única vez por igual período, modificações na mensagem retificadora e no plano de mídia apresentados para adequá-los aos requisitos impostos de acordo com as normas estabelecidas nesta Resolução.

Art. 50 Cumpridos todos os requisitos, o responsável será notificado para proceder à divulgação da mensagem retificadora nos meios de comunicação, devendo, em seguida, comprovar a execução completa do plano de mídia da seguinte forma:

I - em relação às mensagens retificadoras veiculadas na televisão e no rádio, deve ser juntada aos autos a nota fiscal discriminada, comprovando que a mensagem foi divulgada nos veículos, horários e frequências previstos no plano de mídia, bem como a gravação da mensagem veiculada;

II - em relação às mensagens retificadoras veiculadas em jornais e revistas, deve ser juntado aos autos um exemplar de cada publicação na qual a mensagem foi divulgada;

III - em relação às mensagens retificadoras veiculadas na mídia exterior e congêneres, devem ser juntadas aos autos, além da nota fiscal discriminada, comprovando que a mensagem foi divulgada conforme previsto no plano de mídia, fotos com os negativos da mensagem inserida nos respectivos meios;

IV - em relação às mensagens retificadoras veiculadas na Internet, deve ser juntado aos autos documento comprovando que a mensagem foi divulgada nos sítios eletrônicos especificados no plano de mídia, bem como a impressão da página contendo a data.

§ 1º Após a divulgação da mensagem retificadora, seguida da comprovação da execução completa do plano de mídia, será expedido um despacho atestando o regular cumprimento da sanção, com a conseqüente extinção do processo administrativo sanitário.

§ 2º No caso de não cumprimento da sanção de mensagem retificadora, o responsável ficará sujeito às conseqüências e penalidades previstas na legislação sanitária.

Art. 51 Durante a apuração do ilícito, quando se tratar de propaganda, publicidade ou informação que representem risco sanitário iminente à saúde pública, pode a entidade sanitária, como medida cautelar, determinar a suspensão da veiculação do material publicitário ou informativo, com a duração necessária para a realização de análises ou outras providências requeridas.

Art. 52 As empresas devem informar a todo seu pessoal de comercialização e divulgação de medicamentos, incluindo as agências de publicidade, sobre este Regulamento Técnico e as responsabilidades no seu cumprimento.

Art. 53 A Anvisa, a qualquer tempo, poderá expedir atos regulamentares relativos à matéria, com o propósito de atualizar a regulamentação sobre a propaganda, publicidade, promoção e informação de produtos sujeitos à vigilância sanitária.

Art. 54 Ficam expressamente revogadas a RDC 102, de 30 de novembro de 2000, publicada no DOU nº 231 - E, Seção 1, pág.28, de 1º de dezembro de 2000, RDC 199, de 17 de agosto de 2004, publicada no DOU nº 159, Seção 1, pág.82, de 18 de agosto de 2004, republicada no DOU nº 164, Seção 1, pág. 47, de 25 de agosto de 2004, o art.90 da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, publicada no DOU nº 91 - E, Seção 1, pág. 3, de 15 de maio de 1998, republicada DOU de 1º de fevereiro de 1999 e demais normas que dispõem de forma contrária.

ANEXO II - LITERATURAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS OFICIALMENTE RECONHECIDAS

FARMACOPÉIA BRASILEIRA
FARMACOPÉIA ALEMÃ
FARMACOPÉIA BRITÂNICA
FARMACOPÉIA EUROPÉIA
FARMACOPÉIA NÓRDICA
FARMACOPÉIA JAPONESA
FARMACOPÉIA FRANCESA
FARMACOPÉIA AMERICANA E SEU FORMULÁRIO NACIONAL
FARMACOPÉIA MEXICANA
FARMACOPÉIA PORTUGUESA

(Farmacopéia Portuguesa incluída pelas Retificações da RESOLUÇÃO-RDC Nº 23, DE 20 DE MAIO DE 2009)

USP NATIONAL FORMULARY
MARTINDALE, WILLIAN
EXTRA PHARMACOPÉIA
DICTIONAIRE VIDAL
EDITIONS DU VIDAL
REMGINGTON FARMÁCIA
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA
USP DI INFORMACION DE MEDICAMENTOS
USP PHARMACISTS' PHARMACOPEIA
FORMULÁRIO NACIONAL
HOMEOPATHIE - PHARMACOTECHNIE ET MONOGRAPHIES
DES MEDICAMENTES COURANTS VOLUME I E II

HOMOEOPATHIC PHARMACOPEIA OF INDIA
 PHARMACOPÉE FRANÇAISE E SUPLEMENTOS
 THE HOMEOPATHIC PHARMACOPOEIA OF THE UNITED STATES E SUPLEMENTOS

ANEXO III - (TABELA)

	PRINCÍPIO ATIVO	ALERTAS PARA USO EM PROPAGANDA
1.	Ácido acetilsalicílico	Não use este medicamento em caso de gravidez, gastrite ou úlcera do estômago e suspeita de dengue ou catapora.
2.	Ácido ascórbico (vitamina C)	Não use este medicamento em caso de doença grave dos rins.
3.	Bicarbonato de sódio	Não use este medicamento se você tem restrição ao consumo de sal, insuficiência dos rins, do coração ou do fígado.
4.	Bisacodil	Não use este medicamento em caso de doenças intestinais graves.
5.	Cânfora	Não use este medicamento em crianças menores de dois anos de idade.
6.	Carbonato de Cálcio	Não use este medicamento em caso de doença dos rins.
7.	Carvão vegetal	Não use este medicamento em crianças com diarreia aguda e persistente.
8.	Cloridrato de ambroxol	Não use este medicamento em crianças menores de dois anos de idade.
9.	Cloridrato de fenilefrina	Não use este medicamento em caso de doenças do coração, pressão alta e glaucoma.
10.	Dipirona sódica	Não use este medicamento durante a gravidez e em crianças menores de três meses de idade.
11.	Dropropizina	Não use este medicamento em caso de tosse com secreção e em crianças menores de dois anos de idade.
12.	Hidróxido de alumínio	Não use este medicamento em caso de doença dos rins e dor abdominal aguda.
13.	Hidróxido de magnésio	Não use este medicamento em caso de doença dos rins.
14.	Ibuprofeno	Não use este medicamento em casos de úlcera, gastrite, doença dos rins ou se você já teve reação alérgica a antiinflamatórios.
15.	Mebendazol	Não use este medicamento em crianças menores de um ano de idade.
16.	Naproxeno.	Não use este medicamento em casos de úlcera, gastrite, doença dos rins ou se você já teve reação alérgica a antiinflamatórios.
17.	Nicotina	Não use este medicamento se você é fumante com problemas cardíacos.
18.	Paracetamol	Não use junto com outros medicamentos que contenham paracetamol, com álcool, ou em caso de doença grave do fígado.
19.	Picossulfato de sódio	Não use este medicamento em caso de doenças intestinais graves.
20.	Plantago ovata Forsk	Não use este medicamento em caso de doenças intestinais graves.
21.	Sulfato ferroso	Não use este medicamento se você tem problemas gastrointestinais.

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO - RE Nº 1, DE 29 DE JULHO DE 2005

DOU DE 01/08/2005

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de suas atribuições e tendo em vista o disposto no art. 111, inciso II, alínea "a" do Regimento Interno da ANVISA aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, resolve:

Art. 1º Autorizar ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade, em anexo.

Art. 2º Fica revogada a Resolução - RE nº 398, de 12 de novembro de 2004, publicada no Diário Oficial da União de 16 de novembro de 2004.

Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO - GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

APLICABILIDADE

Guia para realização dos testes de estabilidade de produtos farmacêuticos a fim de prever, determinar ou acompanhar o seu prazo de validade.

1. DEFINIÇÕES

ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE ACOMPANHAMENTO

Estudo realizado para verificar que o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

ESTUDO DE ESTABILIDADE DE LONGA DURAÇÃO

Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

LOTE

Quantidade de um produto obtido em um único processo ou série de processos, cujas características essenciais são a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados.

LOTE EM ESCALA PILOTO

Um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo simulando o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado.

PRAZO DE VALIDADE

Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidos.

TESTE DE ESTABILIDADE

Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir seu prazo de validade e período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas.

2. DISPOSIÇÕES GERAIS

2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.

Forma Farmacêutica	Condição de armazenamento*	Embalagem	Temperatura e umidade Acelerado **	Temperatura e umidade Longa Duração **
Sólido	15°C -30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Sólido	15°C -30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Semi-sólido ***	15°C -30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Semi-sólido	15°C -30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C

Líquidos ***	15°C -30°C	Semi-permeável	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR
Líquidos	15°C -30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Gases	15°C -30°C	Impermeável	40°C ± 2°C	30°C ± 2°C
Todas as formas farmacêuticas	2°C - 8°C	Impermeável	25°C ± 2°C	5°C ± 3°C
Todas as formas farmacêuticas	2°C - 8°C	Semi-permeável	25°C ± 2°C / 60% UR ± 5% UR	5°C ± 3°C
Todas as formas farmacêuticas	-20 °C	Todas	- 20°C ± 5°C	- 20°C ± 5°C

* Qualquer recomendação de armazenamento em temperatura dentro destas faixas deve constar de bulas e rótulos. A temperatura recomendada não exime de que os testes de estabilidade sejam realizados com as temperaturas definidas nas duas últimas colunas da tabela.

** Os valores de temperatura e umidade são fixos e as variações são inerentes às oscilações esperadas pela câmara climática e por eventuais aberturas para retirada ou colocação de material.

*** Líquidos e semi-sólidos de base aquosa devem realizar o estudo com umidade a 25% UR ou 75% UR. Caso se opte por 75% UR, o valor da perda de peso deverá ser multiplicado por 3,0.

2.2. O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração, protocolado na forma de complementação de informações ao processo. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.

2.3. O estudo de estabilidade deve ser executado com o produto farmacêutico em sua embalagem primária.

2.4. Os produtos importados a granel devem descrever nos seus rótulos a data de fabricação, a validade e a condição de armazenamento até a execução da embalagem primária para serem liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos. O estudo será avaliado durante a inspeção na empresa fabricante.

2.5. Para produtos importados, os estudos de estabilidade podem ser realizados no exterior de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução. Nos caso de produtos importados a granel, o prazo de validade deve levar em consideração o tempo máximo de armazenamento até a execução da embalagem primária.

2.6. Para produtos importados, a granel ou em embalagem primária, os estudos de estabilidade de acompanhamento devem ser realizados em solo brasileiro de acordo com os parâmetros definidos nesta Resolução.

2.7. Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nestes casos sugerimos seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativo(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

2.8. É facultado utilizar modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, baseados nos princípios estabelecidos na recomendação técnica disponível no portal da Anvisa.

2.9. Todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária
Número do lote para cada lote envolvido no estudo
Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados
Aparência
Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma.
Data de início do estudo
Teor do princípio ativo e método analítico correspondente
Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente
Limites microbianos
Para toda a forma farmacêutica sólida a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

Dissolução
Dureza

Para as formas farmacêuticas líquidas e semi-sólidas, a empresa deve acrescentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência:

pH

Sedimentação pós agitação em suspensões
Clareza em soluções
Separação de fase em emulsões e cremes
Perda de peso em produtos de base aquosa

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 de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de validade provisório será reduzido à metade, ou seja, será de 12 meses. O doseamento no momento zero não pode ultrapassar as especificações do produto de acordo com farmacopéias reconhecidas pela Anvisa ou, na ausência de informação farmacopeica, com método validado de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

Caso a especificação farmacopeica e/ou proveniente de método validado permitir que o momento zero seja acima de 10% do declarado a variação da queda será analisada caso a caso.

2.11. Para fins de prazo de validade definitivo, somente será aprovado o relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto.

2.12. Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.

2.13. Em caso de comprimidos efervescentes deve-se apresentar informações iniciais e finais

que comprovem o período de utilização pelo qual o produto remanescente mantém a sua estabilidade depois da abertura da embalagem primária nas condições de armazenamento determinadas. Estes estudos devem ser realizados com os parâmetros e testes definidos por esta Resolução.

2.14. Excepcionalmente, para os produtos cujos cuidados de conservação sejam inferiores a 25°C e de uso exclusivo em hospitais e clínicas médicas, serão aceitos estudos de estabilidade nas condições especificadas para Zona II (25°C/60%UR), desde que seja devidamente comprovado que o produto não suporta as condições estabelecidas nesta Resolução. Entretanto o titular do registro do produto deve assegurar a conservação recomendada durante o transporte e a distribuição.

3. SELEÇÃO DE LOTES

3.1. Para fins de registro e alterações pós-registro, nos estudos de estabilidade acelerado e longa duração: um ou três lotes, de acordo com as normas legais e regulamentares pertinentes.

3.2. Os lotes a serem amostrados devem ser representativos do processo de fabricação, tanto em escala piloto quanto escala industrial.

3.3. Para os produtos cuja concentração do princípio ativo esteja na ordem de dosagem abaixo de 0.99 miligramas por unidade posológica, não serão permitidos lotes pilotos com quantitativos diferentes dos lotes industriais. Não aplicável a soluções.

3.4. Os estudos de acompanhamento deverão ser realizados nas condições climáticas preconizadas neste Guia. A amostragem deve seguir os parâmetros abaixo descritos:

- a) Um lote anual, para produção acima de 15 lotes/ano.
- b) Um lote a cada 2 anos, produção abaixo ou igual de 15 lotes/ano.
- c) Para produtos com diferentes concentrações e formulações proporcionais, poderá ser utilizado como critério de escolha, aquele que apresentar o maior número de lotes produzidos ao ano.

3.5. O estudo de acompanhamento somente poderá ser realizado se o produto não sofrer nenhuma alteração após a conclusão do estudo de estabilidade de longa duração. Caso ocorra qualquer alteração no produto deverá ser realizado novo estudo de estabilidade de longa duração conforme preconizado neste Guia.

4. FREQUÊNCIA DOS TESTES

4.1. Estudo acelerado: 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero.

4.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

4.3. Estudo de acompanhamento: a cada 12 meses deverão ser realizados todos os testes de um relatório de estudo de estabilidade, relatório que deve ser disponibilizado no momento da inspeção.

5. DA ADEQUAÇÃO

5.1. É obrigatória a apresentação de estudos de estabilidade no momento da primeira renovação de registro após a publicação desta Resolução caso este estudo não conste do dossiê do registro, mesmo que conduzidos de acordo com os parâmetros vigentes quando do início dos estudos.

5.2. A Anvisa aceitará até 31 de julho de 2007, no momento do registro, pós-registro ou da renovação de registro, estudos de estabilidade de longa duração que já estejam em andamento com o parâmetro de umidade abaixo de 75%. Entretanto as câmaras climáticas devem ser requalificadas para umidade de 75% a partir da data de publicação desta Resolução. Fica a critério da empresa reiniciar ou não estes estudos.

5.3. Caso os estudos de estabilidade de longa duração tenham sido realizados somente com parâmetros de umidade distintos do definido nesta Resolução, as empresas deverão na primeira renovação de registro após 1 de agosto de 2007, apresentar estudos de estabilidade de acompanhamento em um lote, de acordo com esta Resolução. Para produtos que atendam a esta circunstância, o momento da renovação é entre 1 de agosto de 2007 e 31 de julho de 2008 e já tenham validade igual ou superior a 36 meses, é possível aprovar um período de validade de 36 meses com a apresentação de estudos de no mínimo de 24 meses.

5.4. Caso os estudos de estabilidade de longa duração tenham sido realizados com parâmetros de temperatura e umidade distintos do definido nesta Resolução, as empresas deverão na primeira renovação de registro após 1 de agosto de 2007, apresentar estudos de estabilidade de longa duração de 12 meses, ou estudo acelerado de 6 meses acompanhado do respectivo estudo de longa duração de acordo com esta Resolução. Caso as condições de estabilidade não forem comprovadas na submissão da renovação de registro, a empresa deverá solicitar suspensão de comercialização para manter o registro, caso contrário o registro não será renovado.

5.5. Casos os estudos de longa duração, realizados através das condições desta Resolução, comprovem um prazo de validade menor que o estabelecido no registro do produto, a empresa deverá imediata e provisoriamente implementar e solicitar alteração pósregistro para alteração de prazo de validade com base nos dados obtidos.

RESOLUÇÃO-RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017

DOU DE 25/07/2017

Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 11 de julho de 2017, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 1º Esta Resolução estabelece critérios para a validação de métodos analíticos.

Parágrafo único. O não atendimento a qualquer critério disposto nesta Resolução deve ser tecnicamente justificado e será objeto de análise pela Anvisa.

Seção II - Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável a métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as suas fases de produção.

§ 1º Os parâmetros de validação e seus respectivos critérios de aceitação devem ser definidos de acordo com as características do analito e da natureza do método.

§ 2º Métodos analíticos aplicados aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos devem ter sua adequabilidade demonstrada de acordo com esta Resolução, conforme aplicável para cada fase de desenvolvimento clínico.

I - A utilização de abordagem alternativa deve ser tecnicamente justificada baseada em referências científicas reconhecidas.

§ 3º Será admitida a utilização de abordagens alternativas para a validação de métodos analíticos aplicados aos produtos biológicos, como ensaios biológicos e imunológicos

§ 4º Estão excluídos desta Resolução os métodos microbiológicos, para os quais deve ser apresentada justificativa técnica para a abordagem escolhida, baseada na Farmacopeia Brasileira ou em outros compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa.

Seção III - Definições

Art. 3º Para efeitos desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

I.- amostra: quantidade representativa de insumo farmacêutico, produto intermediário ou produto terminado, devidamente identificada, dentro do prazo de validade estabelecido;

II.- analito: substância ou conjunto de substâncias de interesse que se pretende identificar ou quantificar;

III.- caracterização de substância química: é o conjunto de ensaios que garante

inequivocamente a autenticidade e qualidade da substância, no que se refere a sua identidade, pureza, teor e potência, devendo incluir dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância como, por exemplo, termogravimetria, ponto de fusão, calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, análise elementar (carbono/hidrogênio/nitrogênio), difração de raio X, rotação óptica, ensaios cromatográficos, entre outras;

IV.- corrida analítica: conjunto de medições efetuadas em um grupo de amostras em intervalo de tempo pré-determinado, sob as mesmas condições de repetibilidade, tais como método, analista, instrumentação, local e condições de utilização;

V.- efeito matriz: efeito dos componentes da matriz na resposta analítica;

VI.- ensaio: operação técnica que consiste na determinação de uma ou mais características de um dado insumo ou produto, de acordo com um método especificado;

VII.- ensaio limite: ensaios que permitem verificar se a quantidade do analito está acima ou abaixo de um nível previamente estabelecido, sem o quantificar com exatidão;

VIII.- fator resposta: razão entre sinal analítico e concentração do analito;

IX.- fator resposta relativo: razão entre dois fatores resposta, que é usada como correção no cálculo da concentração de uma substância quando essa é medida por meio da resposta analítica de outra;

X.- gerenciamento da qualidade: é o que determina a implementação da "Política da Qualidade", ou seja, as intenções e diretrizes globais relativas à qualidade, formalmente expressa e autorizada pela administração superior da empresa;

XI.- impurezas: qualquer componente presente no insumo farmacêutico ou no produto terminado que não seja o insumo farmacêutico ativo nem o(s) excipiente(s);

XII.- insumo farmacêutico: qualquer substância que compõe a formulação de uma forma farmacêutica;

XIII.- insumo farmacêutico ativo (IFA): insumo farmacêutico que, quando administrado a um paciente, atua como componente ativo, podendo exercer atividade farmacológica ou efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença ou ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

XIV.- matriz complexa: aquela que contém um número indefinido de substâncias não monitoradas, que não podem ser obtidas sem a presença do analito;

XV.- matriz: composição que mimetiza a amostra sem a presença do analito;

XVI.- produtos sob investigação: medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;

XVII.- pureza cromatográfica: ausência de interferência no sinal cromatográfico do analito;

XVIII.- pureza de pico: homogeneidade espectral de um pico cromatográfico, indicativa de sua pureza cromatográfica, sendo que os critérios para concluir se existe homogeneidade espectral e os parâmetros adotados para o cálculo da pureza são definidos conforme previamente estabelecido para o software utilizado ou por meio de avaliação técnica cientificamente embasada;

XIX.- relatório de validação: documento no qual os procedimentos, registros, resultados e avaliação da validação são consolidados e sumarizados;

XX.- revalidação de método analítico: repetição parcial ou total da validação de um método analítico para assegurar que esse continua cumprindo com os requisitos estabelecidos;

XXI.- substância química de referência (SQR): substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas com alto grau de pureza, cuidadosamente caracterizada para assegurar sua identidade, qualidade, teor e potência incluindo-se substância química de referência caracterizada e substância química de referência farmacopeica;

XXII.- substância química de referência caracterizada (SQC): substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas em que a identidade, a qualidade, a pureza, o teor e a

potência tenham sido assegurados por um processo de caracterização;

XXIII.- substância química de referência farmacopeica (SQF): substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas estabelecida e distribuída por compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa;

XXIV.- substância química de trabalho (SQT): substância ou mistura de substâncias químicas ou biológicas utilizada na rotina laboratorial, padronizada a partir de uma substância química de referência farmacopeica ou, na ausência dessa, a partir de uma substância química de referência caracterizada, sendo rastreável à SQR utilizada para a sua padronização;

XXV.- transferência de método: processo documentado que qualifica um laboratório (unidade receptora) para o uso de um método analítico proveniente de outro laboratório (unidade de transferência), assegurando que a unidade receptora possui conhecimento e está apta para executar o método analítico de acordo com a finalidade pretendida;

XXVI.- validação analítica: é a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos;

XXVII.- validação parcial: demonstração, por meio de alguns parâmetros de validação, que o método analítico previamente validado tem as características necessárias para obtenção de resultados com a qualidade exigida, nas condições em que é praticado; e

XXVIII.- verificação de sistema (system suitability): procedimento a ser realizado previamente a uma corrida analítica para demonstrar que o sistema está apto para o uso pretendido, sendo que os parâmetros desse procedimento devem ser definidos durante o desenvolvimento e validação do método.

CAPÍTULO II - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 4º A validação deve demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, de forma documentada e mediante critérios objetivos.

Art. 5º A utilização de método analítico não descrito em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa requer a realização de uma validação analítica, conforme parâmetros estabelecidos nesta resolução, levando-se em consideração as condições técnico-operacionais.

Art. 6º Os parâmetros típicos a serem considerados para a validação dependem do ensaio a ser realizado e estão dispostos no Quadro 1 do anexo I.

Art. 7º Os métodos analíticos compendiais devem ter sua adequabilidade demonstrada ao uso pretendido, nas condições operacionais do laboratório, por meio da apresentação de um estudo de validação parcial.

Parágrafo único. O disposto no caput exclui métodos gerais compendiais básicos como medida de pH, perda por secagem, cinzas sulfatadas, umidade, desintegração, entre outros, e os métodos analíticos descritos em monografias individuais compendiais de insumos farmacêuticos não ativos.

Art. 8º A validação parcial deve avaliar, pelo menos, os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade.

§ 1º No caso de métodos analíticos destinados à quantificação de impurezas, a validação parcial deve incluir o limite de quantificação.

§ 2º No caso de ensaio limite, em substituição aos parâmetros do caput, devem ser avaliados os parâmetros de seletividade e de limite de detecção.

Art. 9º No caso de transferência de método entre laboratórios, esse será considerado validado, desde que seja realizado um estudo de validação parcial nas dependências do laboratório receptor.

§ 1º A transferência de método entre laboratórios com o mesmo sistema de gerenciamento da qualidade pode ser realizada por meio de um estudo de validação parcial, nos termos do art. 8º, ou pela avaliação da reprodutibilidade.

§2º Outra abordagem poderá ser aceita, mediante justificativa e apresentação de protocolo e relatório de transferência, baseada em análise de risco e considerando a experiência prévia, o conhecimento da unidade receptora, a complexidade do produto e do método e as especificações, além de outros aspectos relevantes aplicáveis.

§3º Caso a transferência também utilize testes comparativos, a semelhança nos resultados deverá ser comprovada por meio de ferramenta estatística.

§4º A documentação de transferência do método deve ser apresentada contendo a cópia do relatório de validação do método transferido, como prova de que esse foi originalmente validado em conformidade com normas e regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa.

§5º No caso de transferência de métodos já aprovados pela Anvisa, deverá ser enviada cópia do relatório de validação aprovado ou indicação do número de expediente da petição na qual foi protocolada a versão final do referido relatório.

Art. 10. Uma revalidação de método analítico pode considerar as seguintes circunstâncias:

- I.- alterações na síntese ou obtenção do IFA;
- II.- alterações na composição do produto;
- III.- alterações no método analítico; e
- IV.- outras alterações que possam impactar significativamente no método validado.

Parágrafo único. Os parâmetros de validação a serem avaliados dependem da natureza das alterações realizadas.

Art. 11 Deve ser realizada a verificação de sistema a cada corrida analítica.

Art. 12 Os documentos da validação e da validação parcial apresentados devem descrever os procedimentos, os parâmetros analíticos, os critérios de aceitação e os resultados, com detalhamento suficiente para possibilitar sua reprodução e, quando aplicável, sua avaliação estatística.

Art. 13 O relatório de validação a ser protocolado, conforme resoluções de registro e pós-registro, deve conter os dados e cálculos obtidos durante a condução da validação analítica, bem como a abordagem estatística utilizada para a avaliação dos dados.

§ 1º Os dados brutos relacionados ao parâmetro de seletividade devem fazer parte do relatório mencionado no caput.

§ 2º Os dados brutos relacionados aos demais parâmetros devem estar disponíveis na empresa para avaliação mediante solicitação da Anvisa.

CAPÍTULO III - DAS SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DE REFERÊNCIA

Art. 14 Na validação de métodos analíticos, deverá ser utilizada Substância Química de Referência Farmacopeica (SQF) oficializada pela Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou por outros compêndios oficialmente reconhecidos pela Anvisa.

§ 1º. Será admitido o uso de Substância Química de Referência Caracterizada (SQC), mediante a apresentação de relatório de caracterização conclusivo para o lote em estudo,

incluindo as razões técnicas para escolha dos ensaios utilizados e os dados brutos pertinentes.
§ 2º. A Anvisa e os integrantes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária poderão requerer amostras da SQC para fins de avaliação do processo de caracterização nas hipóteses do parágrafo anterior e, quando da necessidade de realização de análise fiscal, deverá ser fornecida amostra da SQC para fins de realização dos testes necessários.

Art. 15 O relatório de caracterização, a depender do analito, deve conter os dados obtidos a partir de técnicas aplicáveis à caracterização de cada substância química como, por exemplo, termogravimetria, ponto de fusão, calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear, análise elementar (carbono/hidrogênio/nitrogênio), difração de raio X, rotação óptica, métodos cromatográficos, entre outras.

§ 1º. Além dos dados de caracterização, devem ser incluídas no relatório as seguintes informações:

- I.- número e validade do lote da substância utilizado na caracterização;
- II.- denominação comum brasileira ou denominação comum internacional;
- III.- n° CAS;
- IV.- nome químico;
- V.- sinonímia;
- VI.- fórmula molecular e estrutural;
- VII.- peso molecular;
- VIII.- forma física;
- IX.- propriedades físico-químicas;
- X.- perfil de impurezas;
- XI.- cuidados de manipulação e conservação, e
- XII.- laudo analítico comprovando a identidade, teor e validade da SQC.

§ 2º. Para produtos biológicos, a caracterização do material/ padrão de referência deve ser realizada utilizando métodos do estado da arte apropriados.

Art. 16 Para gases medicinais, a verificação analítica de instrumentos e as determinações analíticas devem ser conduzidas utilizando materiais de referência rastreáveis, distribuídos por institutos de metrologia ou por órgãos reconhecidos como produtores de materiais de referência certificados.

Parágrafo único. Na ausência de materiais de referência, podem ser utilizados padrões internos produzidos de acordo com guias e registros bibliográficos.

Art. 17 Para produtos biológicos, os termos material/padrão substituem o termo substância química nas definições de SQR, SQF, SQC e SQT.

Art. 18 Não é admitida a utilização de SQT para fins de validação de método analítico.

CAPÍTULO IV - DOS PARÂMETROS DA VALIDAÇÃO ANALÍTICA

Seção I - Da Seletividade

Art. 19 A seletividade do método analítico deve ser demonstrada por meio da sua capacidade de identificar ou quantificar o analito de interesse, inequivocamente, na presença de componentes que podem estar presentes na amostra, como impurezas, diluentes e componentes da matriz.

Parágrafo único. No caso de métodos cromatográficos, deve ser comprovada a pureza cromatográfica do sinal do analito, exceto para produtos biológicos.

Art. 20 Nos métodos de identificação, deve ser demonstrada sua capacidade de obter resultado positivo para amostra contendo o analito e resultado negativo para outras substâncias presentes na amostra.

§1º Deve ser utilizada a SQR na comparação com a resposta obtida para o analito nos termos do Capítulo III.

§2º Para demonstrar a seletividade dos métodos de identificação, os ensaios devem ser aplicados a substâncias estruturalmente semelhantes ao analito, sendo o critério de aceitação a obtenção de resultado negativo.

§3º Para insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal e medicamentos que os contenham, deve-se demonstrar a capacidade do método de distinguir o material de interesse de outras espécies vegetais semelhantes, principalmente aquelas que possam estar presentes como adulterantes ou substituintes.

§4º Para atingir o nível necessário de seletividade, pode ser necessária a combinação de dois ou mais métodos analíticos de identificação.

Art. 21 Para métodos quantitativos e ensaios limite, a seletividade deve ser demonstrada por meio da comprovação de que a resposta analítica se deve exclusivamente ao analito, sem interferência do diluente, da matriz, de impurezas ou de produtos de degradação.

§ 1º Para demonstrar ausência de interferência de produtos de degradação, é necessário expor a amostra a condições de degradação em ampla faixa de pH, de oxidação, de calor e de luz.

§ 2º Ficam isentos da demonstração descrita no §1º os seguintes casos:

I- produtos para os quais já foi demonstrada adequação à resolução que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos.

II- métodos de desempenho;

III- métodos não cromatográficos.

§ 3º A utilização de método com limitação técnica para seletividade, nos termos do caput, apenas é aceita mediante justificativa técnica e aplicação conjunta de outro método complementar.

Art. 22 Para gases medicinais, a seletividade deve ser demonstrada comparando-se o resultado da leitura da amostra com a resposta da leitura da SQR nos termos do capítulo III.

Parágrafo único. O valor máximo de uma possível interferência deve ser justificado.

Seção II - Da Linearidade

Art. 23 A linearidade de um método deve ser demonstrada por meio da sua capacidade de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra.

Art. 24 Uma relação linear deve ser avaliada em toda a faixa estabelecida para o método.

Art. 25 Para o estabelecimento da linearidade, deve-se utilizar, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes da SQR para as soluções preparadas em, no mínimo, triplicata.

Parágrafo único. As soluções utilizadas para avaliação da linearidade devem ser preparadas de maneira independente, podendo ser utilizadas soluções diluídas de uma mesma solução mãe da SQR.

Art. 26 Todos os cálculos para a avaliação da linearidade devem ser realizados a partir dos dados de concentrações reais e respostas analíticas individuais.

Art. 27 Para avaliação da linearidade, devem ser apresentados os seguintes dados:

- I.- representação gráfica das respostas em função da concentração do analito;
- II.- gráfico de dispersão dos resíduos, acompanhado de sua avaliação estatística;
- III.- equação da reta de regressão de y em x, estimada pelo método dos mínimos quadrados;
- IV.- avaliação da associação linear entre as variáveis por meio do coeficientes de correlação (r) e de determinação (r^2);
- V.- avaliação da significância do coeficiente angular.

§ 1º A homocedasticidade dos dados deve ser investigada para a utilização do modelo adequado.

§ 2º Nos testes estatísticos, deve ser utilizado um nível de significância de 5% (cinco por cento).

§ 3º O coeficiente de correlação deve estar acima de 0,990.

§ 4º O coeficiente angular deve ser significativamente diferente de zero.

Seção III - Do Efeito Matriz

Art. 28 O disposto nesta seção se aplica a matrizes complexas.

Art. 29 O efeito matriz deve ser determinado por meio da comparação entre os coeficientes angulares das curvas de calibração construídas com a SQR do analito em solvente e com a amostra fortificada com a SQR do analito.

Parágrafo único. As curvas devem ser estabelecidas da mesma forma que na linearidade para os mesmos níveis de concentração, utilizando, no mínimo, 5 (cinco) concentrações diferentes em, no mínimo, triplicata.

Art. 30 O paralelismo das retas é indicativo de ausência de interferência dos constituintes da matriz e a sua demonstração deve ser realizada por meio de avaliação estatística adequada.

Parágrafo único. Deve ser adotado o nível de significância de 5% (cinco por cento) no teste de hipóteses.

Seção IV - Da faixa de trabalho

Art. 31 A faixa de trabalho deve ser estabelecida a partir dos estudos de linearidade, juntamente com os resultados de precisão e exatidão, sendo dependente da aplicação pretendida.

Art. 32 Devem ser consideradas as seguintes faixas de trabalho:

- I.- para teor: de 80% (oitenta por cento) a 120% (cento e vinte por cento);
- II.- para uniformidade de conteúdo: de 70% (setenta por cento) a 130% (cento e trinta por cento);
- III.- para teste de dissolução: de -20% (menos vinte por cento) da menor concentração esperada a +20% (mais vinte por cento) da maior concentração esperada a partir do perfil de

dissolução; e

IV.- para determinação de impurezas: do limite de quantificação até 120% (cento e vinte por cento) da concentração no limite da especificação de cada impureza individual;

V.- para determinação simultânea de teor e impurezas pelo procedimento de normalização de área: do limite de quantificação (LQ) até 120% (cento e vinte por cento) da concentração esperada da substância ativa.

§ 1º Faixas de trabalho maiores que as definidas no caput poderão ser utilizadas se justificadas tecnicamente.

§ 2º Para gases medicinais, serão aceitas faixas de trabalho alternativas desde que a abordagem para a escolha do intervalo seja justificada.

Seção V - Da Precisão

Art. 33 A precisão deve avaliar a proximidade entre os resultados obtidos por meio de ensaios com amostras preparadas conforme descrito no método analítico a ser validado.

Art. 34 A precisão deve ser expressa por meio da repetibilidade, da precisão intermediária ou da reprodutibilidade.

Art. 35 A precisão deve ser demonstrada pela dispersão dos resultados, calculando-se o desvio padrão relativo (DPR) da série de medições conforme a fórmula " $DPR=(DP/CMD)X100$ ", em que DP é o desvio padrão e CMD, a concentração média determinada.

Art. 36 As amostras para avaliação da precisão devem ser preparadas de maneira independente desde o início do procedimento descrito no método.

Parágrafo único. No caso de amostras sólidas e semissólidas, não é aceita a utilização de soluções diluídas de uma mesma solução mãe.

Art. 37 Quando a avaliação da precisão envolver contaminação da matriz com substância em quantidade muito baixa que impossibilite a pesagem direta, pode ser utilizada uma solução concentrada da substância, seguindo-se o procedimento descrito no método analítico para extração e diluição da amostra.

§ 1º No caso de impurezas conhecidas ausentes ou presentes em concentração menor que o limite da especificação na amostra, esta deve ser fortificada com concentrações conhecidas do padrão de impurezas.

§ 2º No caso de impurezas desconhecidas, a amostra deve ser avaliada utilizando a resposta do ativo acrescido à matriz na concentração correspondente ao limite da especificação estabelecido para a impureza, desde que se considere o mesmo fator resposta para impureza e para o ativo.

Art. 38 A determinação da repetibilidade deve obedecer aos seguintes critérios:

I - avaliar as amostras sob as mesmas condições de operação, mesmo analista e mesma instrumentação, em uma única corrida analítica.

II - utilizar, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método analítico, ou seja, 3 (três) concentrações: baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas em cada nível ou 6 (seis) réplicas a 100% (cem por cento) da concentração do teste individualmente preparadas.

Art. 39 Os critérios de aceitação devem ser definidos e justificados de acordo com os seguintes aspectos:

- I - objetivo do método;
- II - variabilidade intrínseca do método;
- III - concentração de trabalho; e
- IV - concentração do analito na amostra.

Art. 40 A determinação da precisão intermediária deve obedecer aos seguintes critérios:

- I.- expressar a proximidade entre os resultados obtidos da análise de uma mesma amostra, no mesmo laboratório, em pelo menos dois dias diferentes, realizada por operadores distintos; e
- II - contemplar as mesmas concentrações e o mesmo número de determinações descritas na avaliação da repetibilidade.

Art. 41 A reprodutibilidade deve ser obtida por meio da proximidade dos resultados obtidos em laboratórios diferentes.

§ 1º A reprodutibilidade é aplicável em estudos colaborativos ou na padronização de métodos analíticos para inclusão desses em compêndios oficiais, mediante testes estatísticos adequados.

§ 2º O critério de aceitação para o desvio padrão relativo deve ser justificado conforme preconizado no art. 39.

Seção VI - Da Exatidão

Art. 42 A exatidão de um método analítico deve ser obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro.

Art. 43 A exatidão deve ser verificada a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método analítico, ou seja, 3 (três) concentrações: baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas em cada nível.

Art. 44 As amostras para avaliação da exatidão devem ser preparadas de maneira independente, podendo ser utilizadas soluções diluídas de uma mesma solução mãe da SQR.

Art. 45 Para a determinação da exatidão, deve ser utilizada a abordagem mais adequada, de acordo com o método analítico em estudo:

I.- para IFA:

- a) aplicar o método proposto utilizando substância de pureza conhecida (SQR);
- b) comparar os resultados obtidos com aqueles resultantes de um segundo método validado, cuja exatidão tenha sido estabelecida; ou
- c) no caso de analito em matriz complexa, realizar análise pelo método de adição de SQR no qual quantidades conhecidas de SQR são acrescentadas à amostra.

II.- para produto terminado:

- a) aplicar o método proposto na análise de uma amostra, na qual quantidade conhecida de SQR foi adicionada à matriz;
- b) na indisponibilidade de amostras de todos os componentes do medicamento, pode ser realizada a análise pelo método de adição de SQR, no qual quantidades conhecidas de SQR são acrescentadas à solução do produto terminado; ou

c) comparar os resultados obtidos com aqueles resultantes de um segundo método validado.

III.- para impurezas:

- a) aplicar o método de adição de padrão, no qual quantidades conhecidas de impurezas ou produtos de degradação são acrescentadas à amostra;
- b) na indisponibilidade de amostras de certas impurezas ou produtos de degradação, pode ser realizada a comparação dos resultados obtidos com um segundo método validado e a utilização do fator resposta relativo ao IFA;
- c) para impurezas desconhecidas, a exatidão deve ser avaliada comparando-se a resposta da SQR do IFA ou de impureza conhecida, conforme o método proposto, em uma faixa de concentração que contemple a faixa de trabalho do método, desde que seja considerado o mesmo fator resposta.

Parágrafo único. Em todos os casos, a forma de cálculo das concentrações dos analitos deve ser a mesma descrita no método analítico em questão.

Art. 46 A exatidão deve ser expressa pela relação percentual de recuperação do analito de concentração conhecida adicionado à amostra ou pela relação entre a concentração média, determinada experimentalmente, e a concentração teórica correspondente, dada pela fórmula 1 do Anexo II.

Parágrafo único. Quando a exatidão é determinada a partir de um método anteriormente validado, deve-se considerar, em substituição ao termo "concentração teórica", a concentração do analito determinada por meio desse.

Art. 47 Deve ser calculado o desvio padrão relativo (DPR) para cada concentração.

Art. 48 Os critérios de aceitação para percentuais de recuperação e desvio padrão relativo obtidos devem ser justificados conforme critérios preconizados no art. 39.

Seção VII - Do Limite de Detecção

Art. 49 Limite de detecção deve ser demonstrado pela obtenção da menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém, não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas.

Art. 50 A determinação do limite de detecção pode ser realizada por meio de método visual, da razão sinal-ruído, baseado na determinação do branco ou em parâmetros da curva de calibração, considerando-se as particularidades do método analítico utilizado.

Art. 51 Para métodos visuais, o limite de detecção é determinado pela menor concentração para a qual é possível constatar o efeito visual esperado.

Art. 52 Para métodos instrumentais, o limite de detecção pode ser determinado pela razão sinal-ruído.

§ 1º O método utilizado para determinação da razão sinal/ruído deve ser descrito e justificado.

§ 2º A razão sinal-ruído deve ser maior ou igual a 2:1.

Art. 53 Para a determinação baseada em parâmetros da curva analítica, o limite de detecção pode ser calculado pela fórmula 2 do anexo II.

Art. 54 Nos casos em que um valor estimado para o limite de detecção é obtido por cálculo ou extrapolação, essa estimativa deve ser confirmada conforme art. 52.

Seção VIII - Do Limite de Quantificação

Art. 55 O limite de quantificação é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas.

Art. 56 O limite de quantificação deve ser coerente com o limite de especificação da impureza.

Parágrafo único. Para produtos adequados à resolução que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos, o limite de quantificação deve ser menor ou igual ao limite de notificação.

Art. 57 Para a determinação deste parâmetro deve ser seguido o mesmo procedimento descrito no art. 53, sendo que a razão sinal/ruído deve ser no mínimo de 10:1.

Art. 58 Para a determinação baseada em parâmetros da curva analítica, o limite de quantificação pode ser calculado pela fórmula 3 do anexo II.

Art. 59 Nos casos em que um valor estimado para o limite de quantificação é obtido por cálculo ou extrapolação, essa estimativa deve ser confirmada conforme art. 57.

Art. 60 Devem ser testadas precisão e exatidão nas concentrações correspondentes ao limite de quantificação.

Seção IX - Da Robustez

Art. 61 A robustez é um parâmetro tipicamente realizado no desenvolvimento do método analítico que indica a sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações das condições analíticas.

Parágrafo único. Caso haja susceptibilidade do método a variações nas condições analíticas, essas deverão ser controladas por meio de precauções descritas no método.

Art. 62 No caso de métodos quantitativos, o impacto das variações propostas nos resultados obtidos deverá ser avaliado com os mesmos critérios utilizados para a exatidão.

Art. 63 No caso de métodos qualitativos, deve ser verificado se as variações propostas interferem na resposta analítica.

Art. 64 Deve ser demonstrado o atendimento às características de verificação do sistema.

Art. 65 A avaliação dos parâmetros descritos na Tabela 1 do anexo III deve ser contemplada no relatório de validação.

§ 1º Parâmetros que sejam considerados relevantes para o resultado, de acordo com as características do método, devem ser avaliados adicionalmente.

§ 2º A ausência da avaliação de qualquer uma das variações deve ser justificada.

CAPÍTULO V - DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

Art. 66 Serão aceitas validações de método analítico em conformidade com a Resolução RE nº 899/2003, desde que tenham sido finalizadas antes da vigência desta resolução e as petições que as contenham tenham sido protocoladas em até 550 (quinhentos e cinquenta) dias corridos após a vigência desta resolução.

§1º Em caso da necessidade de execução e reapresentação de um ou mais parâmetros da validação, desde que não seja necessária a apresentação de nova validação, a empresa poderá seguir a Resolução RE nº 899, de 29 de maio, de 2003.

§2º Em caso da necessidade de execução e apresentação de uma nova validação, a empresa deverá seguir esta resolução.

§3º Após o prazo estabelecido no caput, para produtos sob investigação, cuja a validação do método analítico utilizado no desenvolvimento clínico tenha sido iniciada antes da vigência da presente norma, serão aceitas, no momento do registro, as validações analíticas realizadas de acordo com a Resolução RE nº 899, de 29 de maio, de 2003.

CAPÍTULO VI - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 67 Documentação e ensaios adicionais podem ser solicitados a qualquer momento pela Anvisa.

Art. 68 Todos os dados relevantes obtidos durante a condução da validação analítica, bem como as fórmulas utilizadas para cálculo, devem ser protocoladas, juntamente com a petição de interesse, para avaliação da Anvisa.

Art. 69 O descumprimento das disposições contidas nesta resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil e penal cabíveis.

Art. 70 Fica revogada:

a Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003;

o inciso XXXI do art. 1º,

o parágrafo único do art. 11 e o anexo I da Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010.

Art. 71 Esta Resolução entra em vigor no prazo de 180 (cento e oitenta) dias corridos contados a partir da data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

ANEXO I - Quadro 1. Parâmetros a serem considerados na validação analítica.

Parâmetro Avaliado	Identificação	Teste de Impurezas	Doseamento -dissolução
--------------------	---------------	--------------------	---------------------------

		Quantitativo	Ensaio Limite	(quantificação) -uniformidade de conteúdo -potência
Exatidão	não	Sim	não	Sim
Precisão Repetibilidade	não	Sim	não	Sim
Precisão Intermediária	não	sim (1)	não	sim (1)
Seletividade (2)	sim	Sim	sim	sim
Limite de Detecção	não	não (3)	sim	não
Limite de quantificação	não	Sim	não	não (3)
Linearidade	não	Sim	não	sim
Intervalo	não	Sim	não	sim

(1) Nos casos em que foi conduzida a reprodutibilidade, não é necessário conduzir a precisão intermediária.

(2) Nos casos de ensaios de identificação, pode ser necessária a combinação de dois ou mais procedimentos analíticos para atingir o nível necessário de discriminação.

(3) Pode ser necessário em alguns casos.

ANEXO II - Fórmula 1. Cálculo da exatidão.

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100$$

ou

$$\text{Recuperação} = \frac{\text{CA (amostra adicionada)} - \text{CA (amostra)}}{\text{CTA}} \times 100$$

Em que: CA é a concentração experimental do analito e CTA é a concentração teórica do analito adicionado

Em que: IC é a inclinação da curva de calibração, σ é o desvio padrão e pode ser obtido de 3 formas:

- I - a partir do desvio padrão do intercepto com o eixo Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do analito próximas ao suposto limite de detecção;
- II - a partir do desvio padrão residual da linha de regressão;
- III - a partir da estimativa de ruído proveniente da análise de um apropriado número de amostras do branco.

Fórmula 3. Cálculo do limite de quantificação.

Em que: IC é a inclinação da curva de calibração, σ é o desvio padrão e pode ser obtido de 3 formas:

- I - a partir do desvio padrão do intercepto com o eixo Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do analito próximas ao suposto limite de detecção;
- II - a partir do desvio padrão residual da linha de regressão;
- III - a partir da estimativa de ruído proveniente da análise de um apropriado número de amostras do branco.

ANEXO III - Tabela 1. Condições para a avaliação da robustez do método.

Preparo das Amostras	Estabilidade das soluções analíticas
	Tempo de extração
	Compatibilidade de filtros
Espectrofotometria	Variação do pH da solução
	Diferentes lotes ou fabricantes de solventes
Cromatografia Líquida	Variação do pH da fase móvel
	Variação na composição da fase móvel
	Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
	Temperatura

	Fluxo da fase móvel
Cromatografia Gasosa	Diferentes lotes ou fabricantes de colunas
	Temperatura
	Velocidade do gás de arraste
Outras técnicas analíticas	As variações a serem testadas deverão ser avaliadas criticamente e seus resultados deverão ser apresentados

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 27, DE 17 DE MAIO DE 2012

DOU DE 22/05/2012

Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 10 de maio de 2012, adota a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 1º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos para registro e pós-registro de medicamentos no Brasil.

Seção II - Definições

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

- I - amostra branco: amostra de matriz processada sem adição de analito e padrão interno;
- II - amostra de controle de qualidade (amostra de CQ): amostra de matriz adicionada do analito em concentração específica, usada para validar e monitorar o desempenho de um método bioanalítico;
- III - amostra de controle de qualidade de alta concentração (amostra de CQA): amostra de matriz adicionada do analito em concentração entre 75 (setenta e cinco) e 85% (oitenta e cinco por cento) da maior concentração da curva de calibração;
- IV - amostra de controle de qualidade de baixa concentração (amostra de CQB): amostra de matriz adicionada do analito em concentração até 3 (três) vezes o limite inferior de quantificação do método (LIQ);
- V - amostra de controle de qualidade de diluição (amostra de CQD): amostra de matriz adicionada do analito em concentração acima da maior concentração da curva de calibração (LSQ), analisada por meio de procedimento e proporção de diluição pré-definidos e especificados pelo laboratório bioanalítico;
- VI - amostra de controle de qualidade de média concentração (amostra de CQM): amostra de matriz adicionada do analito em concentração próxima à média entre os limites inferior e superior de quantificação;
- VII - amostra em estudo: amostra biológica que é objeto de análise;
- VIII - amostra hemolisada: amostra biológica contendo hemácias lisadas em grau pré-definido e especificado pelo laboratório bioanalítico;
- IX - amostra lipêmica: amostra com alto teor de lipídeos, por exemplo, proveniente de coleta pós

prandial;

- X - amostra processada: amostra pronta para análise instrumental;
- XI - amostra zero: amostra de matriz processada com adição apenas de padrão interno (PI);
- XII - amostras de fontes distintas: amostras biológicas originadas de diferentes indivíduos ou de diferentes lotes de mistura de amostras;
- XIII - analito: composto químico específico a ser mensurado em uma matriz;
- XIV - corrida analítica das amostras em estudo: análise de um conjunto de amostras processadas sob as mesmas condições, com quantificação por meio da mesma curva de calibração e validada pelas mesmas amostras de CQs;
- XV - curva de calibração: relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do analito;
- XVI - efeito matriz: efeito na resposta do analito ou PI causado por componentes da matriz biológica;
- XVII - efeito residual (carryover): efeito gerado pelo aparecimento ou aumento do sinal do analito ou PI causado por contaminação proveniente de amostras analisadas anteriormente;
- XVIII - estudo de estabilidade: ensaio que visa determinar se a concentração de um analito se mantém dentro de limites estabelecidos, numa dada matriz, sob condições específicas;
- XIX - exatidão: concordância entre o resultado de um ensaio e um valor de referência;
- XX - limite inferior de quantificação (LIQ): menor concentração do analito na curva de calibração preparada na matriz;
- XXI - limite superior de quantificação (LSQ): maior concentração do analito na curva de calibração preparada na matriz;
- XXII - matriz: meio no qual os analitos em estudo serão quantificados;
- XXIII - matriz biológica: meio de origem biológica no qual os analitos em estudo serão quantificados;
- XXIV - matriz substituta: matriz que substitui a matriz biológica das amostras em estudo;
- XXV - métodos bioanalíticos: métodos analíticos utilizados na determinação quantitativa de analitos em matrizes biológicas;
- XXVI - métodos cromatográficos: métodos que empregam cromatografia para separar o analito de outros componentes da amostra e quantificá-lo;
- XXVII - padrão de calibração: matriz à qual foi adicionada uma quantidade conhecida de analito, utilizado para construir a curva de calibração;
- XXVIII - padrão interno (PI): substância química proveniente de uma solução padrão de concentração fixa, adicionada em uma mesma quantidade aos padrões de calibração, amostras de CQs e amostras em estudo;
- XXIX - precisão: proximidade dos resultados obtidos por repetidas aferições de múltiplas alíquotas de uma única fonte de matriz;
- XXX - seletividade: capacidade do método de diferenciar e quantificar o analito e PI na presença de outros componentes da amostra;
- XXXI - solução primária: solução preparada a partir de substância química de referência;
- XXXII - solução de trabalho: solução preparada a partir da diluição da solução primária;
- XXXIII - substância química de referência caracterizada: substância de referência caracterizada por meio de ensaios adequados, devidamente validados e documentados, possuindo alto grau de pureza e uniformidade;
- XXXIV - substância química de referência farmacopeica: substância estabelecida e distribuída por farmacopéias ou instituições oficiais autorizadas, possuindo alto grau de pureza e uniformidade;
- XXXV - validação: confirmação por ensaio e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos;
- XXXVI - validação parcial: realização de parte dos ensaios da validação total em decorrência de modificação no método bioanalítico validado, visando demonstrar a manutenção do desempenho e

confiabilidade do método; e
XXXVII - validação total: realização de todos os ensaios de validação de um método bioanalítico.

CAPÍTULO II - DAS DISPOSIÇÕES GERAIS

Art. 3º Para moléculas passíveis de análise por métodos cromatográficos, estes devem ser a primeira escolha.

Parágrafo único. Na hipótese do caput deste artigo, caso não seja utilizado um método cromatográfico, deve ser apresentada justificativa técnica.

Art. 4º Deve ser utilizado PI sempre que aplicável.

§ 1º Para métodos de cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas, deve ser utilizado, preferencialmente, PI marcado com isótopo estável.

§ 2º O uso de PI pode ser dispensado desde que justificado tecnicamente.

Art. 5º Os ensaios podem ser ajustados ou modificados quando utilizadas técnicas alternativas, devendo-se atender os fundamentos desta Resolução.

Art. 6º Antes da implementação de um método bioanalítico, deve ser realizada validação total.

§ 1º A validação deve conter ensaios de precisão, exatidão, curva de calibração, efeito residual, efeito matriz, seletividade e estabilidade, conforme as especificações de cada ensaio.

§ 2º O estudo de estabilidade de longa duração pode ser concluído após a análise das amostras em estudo, desde que iniciado antes da análise da primeira amostra.

Art. 7º A interferência de metabólitos, fármacos de uso concomitante, produtos de degradação formados durante o preparo da amostra, nicotina, cafeína e outros possíveis interferentes deve ser avaliada sempre que necessário.

Art. 8º A possibilidade de conversão de um metabólito no composto original durante os procedimentos da análise deve ser avaliada e controlada sempre que necessário.

Art. 9º Sempre que ocorrerem modificações no método bioanalítico já validado, deve ser realizada validação parcial ou total, de acordo com a relevância da modificação.

Parágrafo único. Quando o impacto da modificação for desconhecido, deve ser realizada a validação total.

Art. 10. Devem ser utilizadas, preferencialmente, substâncias químicas de referência farmacopeica.

Parágrafo único. Substâncias químicas de referência caracterizadas podem ser admitidas, desde que haja:

I - documentação emitida pelo fabricante contendo as seguintes informações:

- a) nomenclatura (denominação comum brasileira ou denominação comum internacional);
- b) nº CAS;

- c) nome químico;
- d) sinonímia;
- e) fórmula molecular e estrutural;
- f) peso molecular;
- g) forma física;
- h) propriedades físico-químicas;
- i) perfil de impurezas; e
- j) cuidados de manipulação e conservação; e

II - laudo analítico emitido pelo fabricante comprovando:

- a) identidade;
- b) teor; e
- c) validade ou data de reteste.

CAPÍTULO III - DOS ENSAIOS DE VALIDAÇÃO

Seção I - Seletividade

Art. 11. Devem ser analisadas amostras da matriz biológica obtidas de, no mínimo, 6 (seis) fontes distintas.

§ 1º Quando a matriz biológica for plasma, devem ser empregadas 4 (quatro) amostras normais, uma lipêmica e uma hemolisada.

§ 2º Quando a matriz biológica for sangue total, devem ser empregadas 5 (cinco) amostras normais e uma lipêmica.

§ 3º Quando forem utilizadas outras matrizes biológicas, suas características devem ser avaliadas e testadas.

Art. 12. Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos nas amostras processadas do LIQ.

§ 1º As respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção do analito devem ser inferiores a 20% (vinte por cento) da resposta do analito nas amostras do LIQ.

§ 2º As respostas de picos interferentes próximo ao tempo de retenção do PI devem ser inferiores a 5 % (cinco por cento) da resposta do PI.

Art. 13. Caso uma ou mais amostras analisadas apresentem interferência acima dos limites estabelecidos no art. 12, novas amostras de, no mínimo, outras seis fontes distintas devem ser testadas.

Parágrafo único. Caso uma ou mais amostras do segundo grupo apresentem interferência acima dos limites estabelecidos no art. 12, o método deve ser alterado visando eliminá-la.

Seção II - Efeito residual

Art. 14. Devem ser realizadas, no mínimo, 3 (três) injeções da mesma amostra branco, sendo uma antes e duas logo após a injeção de uma ou mais amostras processadas do LSQ.

§ 1º Os resultados devem ser comparados com aqueles obtidos de amostras processadas do LIQ.
§ 2º As respostas de picos interferentes no tempo de retenção do analito devem ser inferiores a 20% (vinte por cento) da resposta do analito nas amostras processadas do LIQ.
§ 3º As respostas de picos interferentes no tempo de retenção do PI devem ser inferiores a 5 % (cinco por cento) da resposta do PI.

Art. 15. Se o efeito residual for inevitável, procedimentos específicos devem ser adotados na execução do método com o objetivo de controlar seu efeito, evitando que a precisão e a exatidão do método sejam afetadas.

Seção III - Efeito matriz

Art. 16. Devem ser analisadas amostras de matrizes biológicas processadas, posteriormente adicionadas de analito e PI, e soluções, nas mesmas concentrações das amostras de CQB e CQA.

§ 1º Quando a matriz biológica for plasma, devem ser analisadas 8 (oito) amostras de fontes distintas, sendo quatro normais, duas lipêmicas e duas hemolisadas.

§ 2º Quando a matriz biológica for sangue total, devem ser analisadas 6 (seis) amostras de fontes distintas, sendo 4 (quatro) normais e 2 (duas) lipêmicas.

§ 3º Quando outras matrizes biológicas forem utilizadas, devem ser analisadas 6 (seis) amostras de fontes distintas.

§ 4º Em estudos conduzidos em pacientes, que apresentem alguma alteração nas características da matriz biológica, deve-se empregar esta matriz específica neste ensaio.

Art. 17. Para cada amostra deve ser obtido o fator de matriz normalizado por PI (FMN), conforme a fórmula a seguir:

$$\text{FMN} = \frac{\text{Resposta do analito em matriz/Resposta do PI em matriz}}{\text{Resposta do analito em solução/Resposta do PI em solução}}$$

Art. 18. O Coeficiente de variação (CV) dos FMNs relativos a todas as amostras deve ser inferior a 15% (quinze por cento).

Parágrafo único. Caso o CV dos FMNs relativos a todas as amostras de plasma seja superior a 15% (quinze por cento) devido ao resultado discrepante das amostras hemolisadas, novo CV dos FMNs sem estas amostras pode ser calculado e as amostras em estudo hemolisadas não poderão ser analisadas.

Art. 19. Amostras em estudo com grau de hemólise superior ao grau de hemólise aprovado neste teste não poderão ser analisadas.

Art. 20. Caso a metodologia bioanalítica não permita a avaliação do efeito matriz conforme descrito acima, deve ser aplicado procedimento alternativo.

Seção IV - Curva de calibração

Art. 21. Devem ser construídas e avaliadas, no mínimo, três curvas de calibração que incluam a

análise da amostra branco, da amostra zero e de, no mínimo, 6 (seis) amostras de diferentes concentrações do padrão do analito adicionadas de PI.

Parágrafo único. As amostras da curva de calibração devem ser inicialmente adicionadas do padrão do analito e do PI e depois submetidas ao mesmo procedimento de preparação a que serão submetidas as amostras em estudo.

Art. 22. A curva de calibração deve ser construída utilizando-se a mesma matriz proposta para o estudo.

Art. 23. Deve ser apresentada justificativa científica para a faixa de concentração contemplada pela curva de calibração.

Art. 24. Deve ser apresentada a equação que representa a relação entre a resposta do instrumento e as concentrações conhecidas do analito.

§ 1º As respostas das amostras branco e zero não devem ser utilizadas na construção da equação.

§ 2º Deve ser adotado preferencialmente o modelo matemático mais simples, geralmente o linear.

§ 3º Caso seja proposto um modelo não linear, deve ser demonstrado matematicamente que o modelo linear não é adequado.

§ 4º Para modelos não lineares devem ser incluídas no mínimo 8 (oito) amostras de diferentes concentrações na curva de calibração.

§ 5º Caso a variância do erro não seja constante em toda a faixa de quantificação do método analítico, deve ser utilizada a ponderação que apresentar o menor valor para soma dos erros relativos dos valores nominais dos padrões de calibração versus seus valores obtidos pela equação da curva.

§ 6º A equação da curva não deve incluir padrões de calibração que não atendam aos critérios de aprovação.

§ 7º Quando um padrão de calibração não for aprovado, a curva de calibração deve ser recalculada sem este padrão.

§ 8º Quando um padrão de calibração atender aos critérios de aprovação, este não deve ser excluído da equação da curva.

Art. 25. Os padrões de calibração estão aprovados quando atenderem aos seguintes critérios:

I - desvio menor ou igual a 20% (vinte por cento) em relação à concentração nominal para os padrões do LIQ; e

II - desvio menor ou igual a 15% (quinze por cento) em relação à concentração nominal para os outros padrões de calibração.

Art. 26. A curva de calibração deve atender aos seguintes critérios para ser aprovada:

I - no mínimo 75% (setenta e cinco por cento) dos padrões de calibração aprovados conforme os critérios anteriores; e

II - no mínimo 6 (seis) padrões de calibração de concentrações diferentes, incluindo o LIQ e o LSQ, aprovados conforme os critérios anteriores.

Seção V - Precisão

Art. 27. A precisão deve ser determinada em uma mesma corrida (precisão intracorrída) e em, no mínimo, 3 (três) corridas diferentes (precisão intercorridas).

§ 1º Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo 5 (cinco) replicatas em, pelo menos, 5 (cinco) concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD.

§ 2º O ensaio de precisão intercorridas deve abranger corridas em dias distintos.

Art. 28. A precisão deve ser expressa como desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%), não se admitindo valores superiores a 15% (quinze por cento), exceto para o LIQ, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20% (vinte por cento), segundo a fórmula a seguir:

$$CV = \frac{\text{Desvio Padrão} \times 100}{\text{Concentração média experimental}}$$

§ 1º O CV da precisão intracorrída e intercorridas deve ser calculado com base em todos os valores obtidos.

§ 2º Caso o CV não atenda aos limites dispostos no caput, o ensaio deverá ser repetido.

Seção VI - Exatidão

Art. 29. A exatidão deve ser determinada em uma mesma corrida analítica (exatidão intracorrída) e em, no mínimo, 3 (três) corridas diferentes (exatidão intercorridas).

§ 1º Em cada corrida devem ser realizadas no mínimo 5 (cinco) replicatas em, pelo menos, 5 (cinco) concentrações: LIQ, CQB, CQM, CQA e CQD.

§ 2º O ensaio de exatidão intercorridas deve abranger corridas em dias distintos.

Art. 30. A exatidão é expressa pelo Erro Padrão Relativo (EPR), não se admitindo valores fora da faixa de $\pm 15\%$ (quinze por cento) do valor nominal, exceto para o LIQ, para o qual não se admitem valores fora da faixa de $\pm 20\%$ (vinte por cento) do valor nominal, segundo a fórmula a seguir:

$$EPR = \frac{(\text{Concentração média experimental} - \text{Valor nominal}) \times 100}{\text{Valor nominal}}$$

§ 1º A exatidão intracorrída e intercorridas deve ser calculada com base em todos os valores obtidos.

§ 2º Caso o CV não atenda aos limites dispostos no caput, o ensaio deverá ser repetido.

Seção VII - Estabilidade do analito em matriz biológica

Art. 31. Deve ser demonstrada a estabilidade do analito na matriz biológica por meio dos seguintes estudos:

- I - estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento;
- II - estabilidade de curta duração;
- III - estabilidade de longa duração; e
- IV - estabilidade pós-processamento.

Art. 32. As condições de realização dos estudos de estabilidade devem reproduzir as condições de armazenamento, preparo e análise das amostras em estudo.

Art. 33. Os estudos de estabilidade devem utilizar um conjunto de amostras de matriz biológica adicionadas de soluções do analito, PI e o mesmo anticoagulante a ser usado nas amostras em estudo.

Art. 34. Devem ser empregadas no mínimo 3 (três) amostras de CQB e CQA, as quais devem ser analisadas imediatamente após sua preparação e após serem submetidas às condições de ensaio aplicáveis.

Parágrafo único. Devem ser empregadas apenas amostras cujo resultado da análise imediatamente após sua preparação estiver dentro de $\pm 15\%$ do valor nominal.

Art. 35. A concentração das amostras deve ser determinada por meio de uma curva de calibração recém preparada.

Art. 36. A estabilidade é demonstrada quando não se observar desvio superior a 15% (quinze por cento) da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal.

Parágrafo único. Todas as concentrações obtidas devem ser incluídas no cálculo da média.

Subseção I - Estabilidade após ciclos de congelamento e descongelamento

Art. 37. As amostras devem ser congeladas à temperatura indicada para o armazenamento e mantidas por no mínimo 12 (doze) horas, sendo então submetidas ao descongelamento à temperatura ambiente.

§ 1º Quando completamente descongeladas, as amostras devem ser novamente congeladas à temperatura indicada para o armazenamento por, no mínimo, 12 (doze) horas, e assim sucessivamente, quantificando-se o analito nas amostras após o último ciclo.
§ 2º O número de ciclos de congelamento e descongelamento deve ser igual ou maior ao número de ciclos a que serão submetidas as amostras em estudo.

Subseção II - Estabilidade de curta duração

Art. 38. As amostras do estudo de estabilidade de curta duração devem ser processadas e analisadas após permanecerem a temperatura ambiente, ou na temperatura de processamento estabelecida para o método bioanalítico, por tempo superior ao que as amostras em estudo serão mantidas nas mesmas condições durante o estudo.

Subseção III - Estabilidade de longa duração

Art. 39. As amostras devem ser processadas e analisadas após serem armazenadas por período que

exceda o intervalo de tempo compreendido entre a coleta da primeira amostra em estudo e a análise da última.

Parágrafo único. A temperatura utilizada no estudo de estabilidade deve reproduzir a temperatura a que forem armazenadas as amostras em estudo.

Subseção IV - Estabilidade pós-processamento

Art. 40. As amostras devem ser processadas e mantidas sob as mesmas condições de análise das amostras em estudo.

§ 1º O período deve ser superior ao intervalo de tempo compreendido entre o término de preparo das amostras e o final da corrida analítica mais longa.

§ 2º Caso seja realizado algum armazenamento além do auto-injetor, deve ser comprovada a estabilidade nessas condições.

Seção VIII - Estabilidade do analito e PI em solução

Art. 41. Deve ser demonstrada a estabilidade do analito e do PI em, no mínimo, 3 (três) amostras da solução primária de maior concentração e da solução de trabalho de menor concentração por tempo superior ao período de uso ou armazenamento das mesmas.

§ 1º As soluções devem ser analisadas após serem mantidas sob as mesmas condições a que serão submetidas as soluções durante seu uso e armazenamento.

§ 2º A estabilidade das soluções primária e de trabalho deve ser analisada por meio de uma diluição apropriada levando-se em consideração a faixa de medição do detector.

§ 3º A média das respostas instrumentais provenientes das soluções em estudo deve ser comparada com a média daquelas obtidas utilizando-se soluções recém preparadas do analito e do PI.

§ 4º Caso seja empregado um isótopo estável como PI, não é necessária a realização do estudo de estabilidade em solução do mesmo, desde que comprovada a ausência de reações de troca de isótopos nas condições do estudo de estabilidade.

Art. 42. As soluções serão consideradas estáveis quando não se observar desvio superior a 10% (dez por cento) de suas respostas em comparação com as respostas das soluções recém preparadas.

Parágrafo único. Todas as respostas instrumentais obtidas devem ser incluídas no cálculo da média.

Seção IX - Métodos em que a matriz biológica isenta de analito não está disponível

Art. 43. Quando a matriz biológica isenta do analito não estiver disponível, a seletividade pode ser testada pela comparação das inclinações de, no mínimo, 6 (seis) curvas de adição padrão em 6 (seis) amostras de fontes distintas de matriz biológica (contendo um nível basal do analito) e da curva padrão em solução ou matriz substituta.

§ 1º O método é considerado seletivo se as inclinações das curvas não forem significativamente diferentes.

§ 2º Deve ser definido previamente um modelo estatístico para comparação das inclinações.

Art. 44. Quando a matriz biológica isenta do analito não estiver disponível, os ensaios de validação da curva de calibração, exatidão e efeito residual podem ser realizados utilizando padrões de calibração e CQs em solução ou matriz substituta, desde que atendido ao disposto no art. 43.

Art. 45. Quando a matriz biológica isenta do analito não estiver disponível, os ensaios de validação de precisão e estudos de estabilidade devem ser realizados na mesma matriz biológica das amostras em estudo.

Parágrafo único. Os estudos de estabilidade devem ser realizados de acordo com um dos procedimentos a seguir:

I - comparação das concentrações obtidas das amostras recém-preparadas com as obtidas das mesmas amostras após o período de estabilidade em estudo; ou
II - comparação com os valores nominais, desde que a matriz seja previamente analisada e o nível basal do analito completado a fim de atingir as concentrações do CQB e CQA.

CAPÍTULO IV - CRITÉRIOS DE APLICAÇÃO DO MÉTODO VALIDADO

Art. 46. O método aplicado à análise das amostras em estudo deve ser o mesmo método validado, incluindo a utilização do mesmo anticoagulante, técnica de extração e condições analíticas.

Art. 47. Cada corrida analítica das amostras em estudo deve conter:

I - curva de calibração;
II - amostras de CQB, CQM e CQA; e
III - amostras em estudo de um ou mais voluntários do estudo.

§ 1º Todas as amostras devem ser processadas como um único lote.

§ 2º Em estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa, todas as amostras de um mesmo voluntário devem ser analisadas numa mesma corrida, com exceção das amostras de reanálise.

§ 3º O número de amostras de CQB, CQM e CQA a ser incorporado em cada corrida analítica não deve ser inferior a 5% (cinco por cento) do número de amostras em estudo e não deve ser inferior a 6 (seis) CQs, sendo uma duplicata de cada concentração.

§ 4º No caso de corridas de reanálise com amostras diluídas, devem ser incluídas amostras de CQD.

§ 5º As amostras de CQB, CQM, CQA e CQD devem ser distribuídas entre as amostras em estudo de forma balanceada na corrida analítica, sempre em igual número de replicatas de cada concentração.

§ 6º Caso a curva de calibração contemple uma faixa de concentração muito ampla em comparação com a concentração de todas as amostras dos voluntários, um controle de qualidade adicional deve ser incluído na corrida analítica dos voluntários, para que pelo menos dois CQs estejam dentro da faixa de concentrações medidas.

Art. 48. Devem ser consideradas apenas as concentrações quantificadas entre o LIQ e o LSQ.

§ 1º Se os padrões de calibração relativos ao LIQ ou LSQ forem reprovados, o LIQ ou LSQ para esta corrida analítica podem ser considerados os próximos padrões de calibração aprovados.

§ 2º Amostras de concentrações superiores ao LSQ devem ser diluídas e reanalisadas.

§ 3º Concentrações abaixo do LIQ devem ser reportadas como <liq.< p=""></liq.<

Art. 49. Para aprovação da corrida analítica, no mínimo 67% (sessenta e sete por cento) do total de CQs e no mínimo 50% (cinquenta por cento) dos CQs de cada concentração devem apresentar desvio menor ou igual a 15% (quinze por cento) em relação aos seus respectivos valores nominais.

Art. 50. A exatidão média e a precisão dos CQs de todas as corridas aprovadas (exatidão e precisão intercorridas) devem ser calculadas para cada nível de concentração.

Parágrafo único. Caso a exatidão média ou a precisão intercorridas extrapole 15% (quinze por cento), as causas devem ser investigadas e justificadas, podendo acarretar rejeição dos dados.

Art. 51. Para aprovação da corrida analítica, sua curva de calibração deve atender aos critérios definidos nos arts. 24, 25 e 26, I.

Parágrafo único. Devem ser aprovados, no mínimo 6 (seis) padrões de calibração de concentrações diferentes, conforme os critérios estabelecidos no art. 25.

Art. 52. Quando a matriz biológica isenta do analito não estiver disponível, para a corrida analítica das amostras em estudo, devem ser utilizados padrões de calibração e CQs na mesma matriz empregada na validação.

CAPÍTULO V - REANÁLISE

Art. 53. As amostras em estudo devem ser reanalisadas quando:

- I - apresentarem concentração acima do LSQ;
- II - apresentarem concentração entre o LIQ e o padrão de calibração adjacente, considerando a situação prevista no art. 48, § 1º;
- III - apresentarem problemas analíticos que impossibilitem ou invalidem a quantificação; ou
- IV - apresentarem resposta do analito acima do LIQ em amostras do tempo pré-dose, amostras de grupo placebo e amostras de grupo controle.

Art. 54. Em estudos de bioequivalência/ biodisponibilidade relativa, não devem ser realizadas reanálises por motivos farmacocinéticos.

Art. 55. Não devem ser realizadas reanálises de padrões de calibração e CQs.

Art. 56. Os procedimentos relativos à reanálise devem estar pré-estabelecidos em procedimento operacional padrão.

CAPÍTULO VI - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 57. Esta resolução revogará a Seção Métodos Bioanalíticos do Anexo da Resolução - RE 899, de 29 de maio de 2003 e alínea "d" do Item 2 do Anexo da Resolução - RE 1170, de 19 de abril de 2006 em de 1º de dezembro de 2012.

§ 1º As empresas já podem adequar seus procedimentos de acordo com esta Resolução sem prejuízo da necessidade de observância da data referida no caput deste artigo.

§ 2º Até a data de 1º de dezembro de 2012 as empresas poderão protocolar a documentação ainda de acordo com a RE 899/2003 ou poderão optar por apresentar a documentação conforme previsto nesta Resolução.

§ 3º Na hipótese de optar por apresentar a documentação de acordo com esta Resolução, antes do prazo obrigatório, a aprovação do estudo dependerá da adequação integral na forma desta Resolução.

Art. 58. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JAIME CESAR DE MOURA OLIVEIRA

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 37, DE 06 DE JULHO DE 2009

DOU DE 08/07/2009

Trata da admissibilidade das Farmacopéias estrangeiras.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto Nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria Nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 30 de junho de 2009, e

considerando o inciso XIX do art. 7º da Lei Nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando o inciso XI do art. 12 da Resolução-RDC Nº 782, de 27 de junho de 2008;

considerando a necessidade de atualizar a Resolução - RDC Nº79, de 11 de abril de 2003, que trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais inscritos na Farmacopéia Brasileira, poderá ser adotada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais:

Farmacopéia Alemã

Farmacopéia Americana

Farmacopéia Argentina

Farmacopéia Britânica

Farmacopéia Européia

Farmacopéia Francesa

Farmacopéia Internacional (OMS)

Farmacopéia Japonesa

Farmacopéia Mexicana

Farmacopéia Portuguesa

Art. 2º Na ausência de substâncias químicas de referência certificadas pela Farmacopeia Brasileira poderão ser utilizadas as substâncias químicas de referência certificadas pelas Farmacopeias referidas no Art. 1º.

Art. 3º À Comissão da Farmacopeia Brasileira, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, caberá apreciar os casos em que ocorrerem demanda ou litígio em relação à discrepância de resultados entre métodos analíticos de insumos ou produtos farmacêuticos e os casos omissos.

Art. 4º Ficam revogadas a Resolução - RDC Nº 169, de 21 de agosto de 2006, a Resolução - RDC Nº 79, de 11 de abril de 2003 e as disposições contrárias.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 98, DE 1 DE AGOSTO DE 2016 (*)

DOU DE 03/08/2016

Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe conferem o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 19 de julho de 2016, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação.

DISPOSIÇÕES INICIAIS

Art. 1º Esta Resolução estabelece os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição (MIPs), o reenquadramento desses medicamentos como sob prescrição, e para a devida adequação do registro.

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

- I- Medicamentos isentos de prescrição – são os medicamentos que podem ser dispensados sem exigência de prescrição;
- II- Medicamentos sob prescrição – são os medicamentos cuja dispensação é restrita à apresentação de prescrição, inclusive os sujeitos a controle especial.
- III- Lista de medicamentos isentos de prescrição (LMIP) – relação dos medicamentos enquadrados pela Anvisa como isentos de prescrição nos termos desta Resolução.

CRITÉRIOS PARA O ENQUADRAMENTO

Art. 3º Para um medicamento ser enquadrado como isento de prescrição, é necessário que comprove os critérios estabelecidos a seguir:

- I- Tempo mínimo de comercialização do princípio ativo ou da associação de princípios ativos, com as mesmas indicações, via de administração e faixa terapêutica de:
 - a) 10 (Dez) anos sendo, no mínimo, 5 (cinco) anos Brasil como medicamento sob prescrição ou;
 - b) 5 (cinco) anos no exterior como medicamento isento de prescrição cujos critérios para seu enquadramento sejam compatíveis com os estabelecidos nesta Resolução.
- II- Segurança, segundo avaliação da causalidade, gravidade e frequência de eventos adversos e intoxicação, baixo potencial de causar dano à saúde quando obtido sem orientação de um prescritor, considerando sua forma farmacêutica, princípio ativo, concentração do princípio ativo, via de administração e posologia, devendo o produto apresentar:
 - a) Reações adversas com causalidades conhecidas e reversíveis após suspensão de uso do medicamento;

b) Baixo potencial de toxicidade, quando reações graves ocorrem apenas com a administração de grande quantidade do produto, além de apresentar janela terapêutica segura;

c) Baixo potencial de interação medicamentosa e alimentar, clinicamente significante.

III- Indicação para o tratamento, prevenção ou alívio de sinais e sintomas de doenças não graves e com evolução inexistente ou muito lenta, sendo que os sinais e sintomas devem ser facilmente detectáveis pelo paciente, seu cuidador ou pelo farmacêutico, sem necessidade de monitoramento laboratorial ou consulta com o prescritor;

IV- Utilização por curto período de tempo ou por tempo previsto em bula, exceto para os de uso preventivo, bem como para os medicamentos específicos e fitoterápicos indicados para doenças de baixa gravidade;

V- Ser manejável pelo paciente, seu cuidador, ou mediante orientação pelo farmacêutico;

VI- Baixo potencial de risco ao paciente, nas seguintes condições:

a) Mau uso com a utilização do medicamento para finalidade diferente da preconizada em bula;

b) Abuso com a utilização do medicamento em quantidade superior ao preconizado ou por período superior ao recomendado; e

c) Intoxicação.

VII- Não apresentar potencial dependência, ainda que seja utilizado conforme preconizado em bula.

Parágrafo Único. Para fitoterápicos, o tempo de uso conforme previsto no inciso I, poderá ser demonstrado para a droga ou derivado vegetal específico que se pretende registrar.

Art. 4º Não são passíveis de enquadramento como medicamentos isentos de prescrição:

I- As apresentações do medicamento cuja via de administração seja a parenteral;

II- As apresentações que tenham indicação sob prescrição.

Art. 5º É permitido que em um mesmo processo de registro coexistam apresentações isentas e sob prescrição, desde que diferenciadas por concentração ou forma farmacêutica ou unidades farmacotécnicas.

Parágrafo Único. Para as apresentações isentas de prescrição médica, o texto e o layout de bula e rotulagem deverão conter, obrigatoriamente, as informações estabelecidas em resolução específica.

Art. 6º O enquadramento como MIP para medicamentos dinamizados segue a regulamentação específica.

DA SOLICITAÇÃO DO ENQUADRAMENTO

Art.7º Atendidos os critérios estabelecidos nos arts. 3º ao 5º desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos na ANVISA poderão, a qualquer momento, solicitar o enquadramento como Medicamento Isento de Prescrição.

Parágrafo Único. Os detentores de registro de medicamentos classificados como novos, específicos e fitoterápicos poderão requerer o enquadramento desde o momento da solicitação de registro nesta ANVISA.

Art. 8º O enquadramento de princípios ativos isolados como medicamentos isentos de prescrição não garante que a associação em dose fixa ou razão fixa de dose seja enquadrada como MIP, devendo essas, cumprir com os critérios estabelecidos no art. 3º desta Resolução.

Parágrafo único. Excetua-se do disposto no caput os prazos estabelecidos no inciso I do art. 3º desta Resolução.

Art. 9º A petição de solicitação de enquadramento de medicamentos como isento de prescrição deverá estar acompanhada dos seguintes documentos:

I- Comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária (TFVS), mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

II- Racional técnico para o enquadramento, abordando os critérios estabelecidos no art. 3º desta Resolução;

III- Relatório Periódico de Farmacovigilância com dados cumulativos de acordo com o tempo mínimo de comercialização estabelecido no inciso I do art. 3º desta Resolução;

IV- Plano de Minimização de Risco, quando aplicável, e;

V- Formulário de avaliação de enquadramento do medicamento devidamente preenchido e acompanhado da documentação comprobatória, conforme Anexo I.

Art. 10. A decisão da ANVISA quanto à avaliação das solicitações de enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição será objeto de publicação no Diário Oficial da União, por meio de instrução normativa específica.

§1º A relação dos medicamentos enquadrados como isentos de prescrição será disponibilizada na página eletrônica da ANVISA, por meio da LMIP.

§ 2º A LMIP será atualizada após a publicação da instrução normativa citada no caput deste artigo.

DA ADEQUAÇÃO

Art. 11. A cada publicação da decisão de enquadramento efetuada pela ANVISA, todas as empresas detentoras de registro de medicamentos a serem enquadrados como MIP deverão submeter, via peticionamento exclusivamente eletrônico, em até 180 (cento e oitenta) dias após a publicação, a “solicitação de alteração da categoria de venda”, que deverá estar acompanhada dos seguintes documentos:

I- Comprovante de pagamento, ou de isenção, da TFVS, mediante GRU;

II- Formulários de petição devidamente preenchidos e assinados;

III- Justificativa da petição e,

IV- Novo layout de bula e rotulagem.

Art. 12. A empresa deverá submeter uma “notificação de alteração de texto de bula” em até 30 (trinta) dias após aprovação da solicitação de alteração da categoria de venda.

Parágrafo Único. Nenhuma mudança além das decorrentes da alteração da categoria de venda poderá ser realizada nas informações constantes no texto de bula.

Art. 13. Os medicamentos enquadrados como isentos de prescrição só poderão ser disponibilizados em autosserviço após adequação do material de bula e rotulagem.

DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 14. Os medicamentos atualmente registrados como isentos de prescrição permanecerão assim enquadrados.

Art. 15. A revisão do enquadramento de um medicamento como isento de prescrição poderá ocorrer a qualquer momento.

§ 1º A ANVISA poderá exigir provas adicionais relativas às condições de enquadramento para os medicamentos já enquadrados como isentos de prescrição.

§ 2º As empresas detentoras de medicamentos reenquadrados como sob prescrição deverão proceder à adequação de seus registros, observando os procedimentos, prazos e condições dispostos nos arts. 11 e 12 desta Resolução.

Art. 16. O tempo previsto para o esgotamento de estoque seguirá os prazos estabelecidos em regulamentação específica.

Art. 17. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6437/1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 18. Ficam revogadas a Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 138, de 29 de maio de 2003 e o art. 15 da Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 134, de 29 de maio de 2003.

Art. 19. Esta Resolução entra em vigor 30 dias a contar da data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

ANEXO – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DO ENQUADRAMENTO DOS MEDICAMENTOS COMO ISENTOS DE PRESCRIÇÃO

IDENTIFICAÇÃO DA EMPRESA SOLICITANTE

Razão social:

CNPJ:

Número do telefone (com DDD):

Número do fax (com DDD):

Endereço eletrônico:

REPRESENTANTE LEGAL

Nome:

CPF:

RESPONSÁVEL TÉCNICO

Nome:

Profissão:

Conselho Regional de:

Inscrição:

UF:

Local e data Representante Legal

Responsável Técnico

Responsável Clínico

1) AVALIAÇÃO DO ENQUADRAMENTO DOS MEDICAMENTOS COMO ISENTOS DE PRESCRIÇÃO

Referente a: (indicar aqui todos os assuntos aos quais se requer avaliação):

- classe terapêutica
- princípio ativo
- indicação
- concentração máxima

2) CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

Composição do Produto [princípio(s) ativo(s)]:

Classe terapêutica:

Indicação terapêutica:

Concentração:

Forma farmacêutica:

Vias de administração:

Modo de usar:

Posologia:

Duração de tratamento:

Apresentação comercial:

3) COMPROVAÇÃO DE ATENDIMENTO AOS CRITÉRIOS PARA ENQUADRAMENTO COMO MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO

a) Segurança (considerando os prazos estabelecidos no art 3º, item I.):

RESUMO:

DOCUMENTOS:

b) Sinal ou sintoma identificável pelo paciente:

RESUMO:

DOCUMENTOS:

c) Período de utilização e facilidade de uso pelo paciente:

RESUMO:

DOCUMENTOS:

d) Potencial de risco ao paciente (mau uso/abuso/intoxicação)

RESUMO:

DOCUMENTOS:

e) Potencial de risco ao paciente (dependência)

RESUMO:

DOCUMENTOS:

f) Via de Administração

4) HISTÓRICO DE USO NO BRASIL (caso haja):

a) Anos de comercialização

b) Estimativa de unidades comercializadas

c) Dados de farmacovigilância no Brasil (análise global das notificações; avaliação de causalidade dos casos ocorridos no Brasil; avaliação do perfil benefício/risco do medicamento como MIP)

5) HISTÓRICO DE USO EM OUTROS PAÍSES:

a) País:

b) Anos de comercialização:

c) Anos de comercialização como isento de prescrição e comprovante de enquadramento como isentos de prescrição no país onde o produto é comercializado:

d) Dados de farmacovigilância (análise global das notificações; avaliação de causalidade dos casos ocorridos; avaliação do perfil benefício/risco do medicamento como MIP, PSUR/Periodic Safety Update Report).

6) PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO: (quando aplicável)

a) Perfil de segurança do produto (riscos identificáveis e potenciais, além de uma discussão específica de riscos associados a mudança).

b) Medidas de minimização de risco (como será realizado o monitoramento pela empresa?)

[Retornar ao índice](#)

INSTRUÇÃO NORMATIVA – IN Nº 11, DE 29 DE SETEMBRO DE 2016

DOU DE 30/09/2016

Dispõe sobre a lista de medicamentos isentos de prescrição.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem o art.15, III e IV aliado ao art. 7º, III e IV, da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, em reunião realizada em 20 de setembro de 2016, resolve:

Art. 1º. Fica instituída a lista de medicamentos isentos de prescrição – LMIP nos termos do art. 10 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 98, de 1º de agosto de 2016.

Art. 2º. Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

JARBAS BARBOSA DA SILVA JR.

ANEXO – LISTA DE MEDICAMENTOS ISENTOS DE PRESCRIÇÃO

Grupos Terapêuticos	Indicações Terapêuticas:	Observações
Antiacneicos e tópicos adstringentes	Acne, acne vulgar, rosácea, espinhas	Restrição: Retinóides
Antiácidos, Antieméticos, Acidez estomacal. azia, desconforto Eupépticos, Enzimas digestivas	Acidez estomacal, dor de estômago, dispepsia, enjôo, náusea, vômito, epigastria, má digestão, queimação, pirose, esofagite péptica, distensão abdominal, cinetose, hérnia de hiato	Restrições: Metoclopramida, Bromoprida, Mebeverina, Inibidor da Bomba de Proton
Antibacterianos tópicos	Infecções bacterianas da pele	Permitidos: bacitracina e neomicina
Antidiarreicos	Diarréia, disenteria	Restrições: Loperamida infantil, Opiáceos
Antiespasmódicos	Cólica, cólica menstrual, dismenoréia, desconforto pré-menstrual, cólica biliar/renal/intestinal	Restrição: Mebeverina
Anti-histamínicos Anti-seborréicos	Alergia, coceira, prurido, coriza, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, ardência, ardor, conjuntivite alérgica, prurido senil, prurido nasal,	Restrições: Adrenérgicos, Corticóides (exceto hidrocortisona de uso tópico)

	prurido ocular alérgico, febre do feno, dermatite atópica, eczemas Caspa, dermatite seborreica, seborréia, oleosidade	
Anti-sépticos orais, Antisépticos buco-faríngeos	Aftas, dor de garganta, profilaxia das cáries	
Anti-sépticos nasais, fluidificantes nasais, umectantes nasais	Anti-sépticos nasais, fluidificantes nasais umectantes nasais	
Anti-sépticos oculares	Anti-sépticos oculares	Restrições: Adrenérgicos, (exceto nafazolina com concentração < 0,1%), Corticóides
Anti-sépticos da pele e mucosas	Assaduras, dermatite de fraldas, dermatite de contato, dermatite amoniacal, intertrigo mamário/ perianal/ interdigital/ axilar, odores dos pés e axilas	
Anti-sépticos urinários	Disúria, dor/ardor/desconforto para urinar	
Anti-sépticos vaginais tópicos	Higiene íntima, desodorizante	
Aminoácidos, Vitaminas, Minerais	suplemento vitamínico e/ou mineral pós-cirúrgico/cicatrizante, suplemento vitamínico e/ou mineral como auxiliar nas anemias carenciais suplemento vitamínico e/ou mineral em dietas restritivas e inadequadas, suplemento vitamínico e/ou mineral em doenças crônicas/convalescença, suplemento vitamínico e/ou mineral em idosos, suplemento vitamínico e/ou mineral em períodos de crescimento acelerado, suplemento vitamínico e/ou mineral na gestação e aleitamento, suplemento vitamínico e/ou mineral para recém-nascidos, lactentes e crianças em fase de crescimento, suplemento vitamínico e/ou mineral para prevenção do raquitismo,	

	<p>suplemento vitamínico e/ou mineral para a prevenção/tratamento auxiliar na desmineralização óssea pré e pós menopausal, suplemento vitamínico e minerais antioxidantes, suplemento vitamínico e/ou mineral para prevenção de cegueira noturna/xeroftalmia,</p> <p>suplemento vitamínico como auxiliar do sistema imunológico</p>	
Antiinflamatórios	<p>Lombalgia, mialgia, torcicolo, dor articular, artralgia, Inflamação da garganta, dor muscular, dor na perna, dor varicosa, contusão, hematomas, entorses, tendinites, cotovelo de tenista, lumbago, dor pós-traumática, dor ciática, bursite, distensões, flebites superficiais, inflamações varicosas, quadros dolorosos da coluna vertebral, lesões leves oriundas da prática esportiva</p>	Permitidos: Naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno. Tópicos não esteroidais
Antiflebites	<p>Dor nas pernas, dor varicosa, sintomas de varizes, dores das pernas relacionadas a varizes, dores após escleroterapia venosa</p>	
Antifiséticos, Antiflatulentos, Carminativos	<p>Erução, flatulência, empachamento, estufamento, aerofagia pósoperatória, gases, meteorismo</p>	
Antifúngicos, Antimicóticos	<p>Micoses de pele, frieira, micoses de unha, pano branco, infecções fúngicas das unhas, onicomicoses, dermatomicoses, pitiríase versicolor, tinea das mãos, tinea dos pés, pé de atleta, tinea do corpo, micose de praia, tinea da virilha, candidíase cutânea, monilíase cutânea, dermatite seborreica, dermatomicoses superficiais, vulvovaginites,</p>	Permitidos: Tópicos

	dermatite perianal, balanopostite, candidíase vaginal, candidíase oral	
Anti-hemorroidários	Sintomas de hemorróidas	Permitidos: Tópicos
Antiparasitários orais, Antihelmínticos	Verminoses	Permitidos: Mebendazol, Levamisol.
Antiparasitários tópicos, Escabicidas, Ectoparasiticidas	Piolhos, sarna, escabiose, carrapatos, pediculose, lêndeas	
Antitabágicos	Alívio dos sintomas decorrente do abandono do hábito de fumar, alívio dos sintomas da síndrome de abstinência	Restrição: Bupropiona
Analgésicos, Antitérmicos, Antipiréticos	Dor, dor de dente, dor de cabeça, dor abdominal e pélvica, enxaqueca, sintomas da gripe, sintomas do resfriado, febre, cefaléia, dores reumáticas, nevralgias, lombalgia, mialgia, torcicolo, dor articular, artralgia, inflamação da garganta, dor muscular, contusão, hematomas, entorses, tendinites, cotovelo de tenista, lumbago, dor pós-traumática, dor ciática, bursite, distensões	Permitidos: analgésicos (exceto narcóticos)
Ceratolíticos	Descamação, esfoliação da pele, calos, verrugas, verruga plantar, verruga vulgar	
Cicatrizantes	Feridas, escaras, fissuras de pele e mucosas, rachaduras	
Colagogos, Coleréticos	Distúrbios digestivos, distúrbios hepáticos	
Descongestionantes nasais tópicos	Congestão nasal, obstrução nasal, nariz entupido	Restrições: vasoconstritores
Descongestionantes nasais sistêmicos	Congestão nasal, obstrução nasal, nariz entupido	Permitido: fenilefrina
Emolientes e lubrificantes cutâneos e de mucosas	Hidratante, dermatoses hiperqueratóticas, dermatoses secas, pele seca e áspera, ictiose vulgar, hiperqueratose palmar e plantar, ressecamento da pele, substituto artificial da	

	saliva, saliva artificial para tratamento da xerostomia	
Emolientes, lubrificantes e adstringentes oculares	Secura nos olhos, falta de lacrimejamento, irritação ocular	
Expectorantes, balsâmicos, mucolíticos. Sedativos da tosse	Tosse, tosse seca, tosse produtiva, tosse irritativa, tosse com catarro, mucofluidificante	
Laxantes, Catárticos	Prisão de ventre, obstipação intestinal, constipação intestinal, intestino preso	
Reidratante oral	Hidratação oral, reidratação oral	
Relaxantes musculares	Torcicolo, contratura muscular, dor muscular, lumbago, entorses	
Rubefacientes	Vermelhidão, rubor	
Tônicos orais	Estimulante do apetite, astenia	

[Retonar ao índice](#)

RESOLUÇÃO Nº 305, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2002

DOU DE 18/11/2002

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 5 de novembro de 2002,

considerando o disposto no Art. 7º, Capítulo II, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999;

considerando a ocorrência da epizootia de encefalopatia espongiforme bovina (EEB) em países europeus;

considerando a ocorrência de casos da variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob - vDCJ em humanos, constatada em países europeus, e a forte suspeita de sua relação com a encefalopatia espongiforme bovina;

considerando os países de risco definidos pelo Escritório Internacional de Epizootias -OIE;

considerando os critérios definidos pelo Código Zoosanitário Internacional para determinação do enquadramento de um país ou zona a respeito de encefalopatia espongiforme bovina;

considerando que diversos países adotam legislações restritivas acerca das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs);

considerando a necessidade de adotar medidas para prevenir a população brasileira contra as encefalopatias espongiformes transmissíveis;

considerando a existência de evidências epidemiológicas que demonstram a relação dessas enfermidades em seres humanos com o consumo de produtos cárneos e derivados, elaborados de ruminantes infectados;

considerando a possibilidade de transmissão de substâncias patogênicas a humanos por produtos de origem animal utilizados em procedimentos de diagnóstico e tratamento;

considerando o risco potencial de transmissão da doença pela utilização de tecidos e órgãos humanos de pessoas de países onde a vDCJ vem se manifestando;

considerando as medidas brasileiras adotadas no sentido de proibir, por tempo indeterminado, a importação de ruminantes vivos, das espécies bovina, ovina, caprina, bubalina e ruminantes silvestres e seus produtos derivados para consumo humano e ou alimentação animal, e ouvida a Comissão Especial constituída na Portaria 216, de 16 de fevereiro de 2001, do Ministro de Estado da Saúde;

considerando a necessidade de estabelecer regras e procedimentos para a importação de produtos sujeitos ao controle sanitário;

considerando que a importação de matéria-prima, produto semi-elaborado e a granel, utilizados na produção de alimentos para consumo humano, estão previstos em legislação específica do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - MAPA, Adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente-Substituto, determino a sua publicação:

Art.1º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que

configurem risco à saúde, o ingresso e a comercialização de matéria-prima e produtos acabados, semi-elaborados ou a granel para uso em seres humanos, cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, relacionados às classes de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, conforme discriminado:

1 - tecidos/fluidos de categoria de infectividade I, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 2, 3 ou 4 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 2, 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

2 - tecidos/fluidos de categorias de infectividade II e III, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 3 ou 4 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

§ 1º Os países não classificados pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE risk classification" e/ou Código Zoosanitário Internacional incluem-se nesta proibição sendo considerados de risco máximo.

§ 2º Ficam excluídos do disposto neste artigo os surfactantes pulmonares, condicionados à apresentação de documentação descrita em regulamento específico.

Art. 2º O ingresso, a comercialização e a exposição ao consumo de matéria-prima e produtos originários de tecidos/fluidos de animais ruminantes, utilizados como componentes na produção de medicamentos, cosméticos e produtos para a saúde, ficam condicionados à apresentação e aprovação pela autoridade sanitária de documentação descrita em regulamento específico, conforme discriminado:

1 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categoria de infectividade IV, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1, 2, 3 ou 4 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 1, 2, 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

2 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categorias de infectividade II e III, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1 ou 2 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 1 ou 2, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

3 - matéria-prima obtida de tecidos/fluidos de categorias de infectividade I, conforme a classificação constante no anexo 4, de animais provenientes dos países de risco geográfico 1 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 1, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5.

Art. 3º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configuram risco à saúde, o ingresso, a comercialização e a exposição ao consumo de aditivos alimentares e dos alimentos embalados, prontos para consumo, destinados à alimentação humana, originários de tecidos/fluidos de ruminantes provenientes dos países de risco geográfico 3 e 4 conforme estabelecido pelo "European Commission's Scientific Steering Geographical BSE Risk Classification", equivalentes às categorias de risco geográfico 3, 4 e 5, tendo como referência o enquadramento do país ou zona definido pelo Código Zoosanitário Internacional relativo à encefalopatia espongiforme bovina, conforme descrito no Anexo 5

Art. 4º Esta Resolução não se aplica aos produtos acabados para diagnóstico "in vitro", entretanto o fabricante deverá descrever no material informativo dos produtos que contenham material de partida obtidos a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, os riscos de uma contaminação potencial com EETs (encefalopatias espongiformes transmissíveis) e os procedimentos de biosegurança, incluindo a expressão: "Potencialmente infectante".

Art. 5º Ficam excluídos das restrições previstas nesta Resolução os produtos derivados de leite e de lã obtida de animais vivos.

Art. 6º Ficam proibidos, em todo o território nacional, enquanto persistirem as condições que configuram risco à saúde, o ingresso de órgãos e tecidos de origem humana de pessoas residentes no Reino Unido e na República da Irlanda.

Parágrafo único. Incluem-se na proibição de que trata este artigo os produtos derivados de tecidos e órgãos humanos, tais como hormônios hipofisários humanos e quaisquer outros materiais implantáveis, injetáveis, ingeríveis ou aplicáveis ao organismo humano por qualquer outra via.

Art. 7º Fica proibida a utilização de componentes de sangue e tecidos humanos obtidos de pessoas de qualquer nacionalidade que tenham residido no Reino Unido ou na República da Irlanda por período igual ou superior a seis meses consecutivos ou intermitentes, a partir de 1980, bem como de pessoas que apresentem distúrbios clínicos compatíveis com a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).

Art. 8º A reutilização de materiais e instrumental medicocirúrgico utilizado em pessoas com quadro clínico indicativo de DCJ fica condicionado à adoção de medidas de processamento constantes no Anexo 1 desta RDC.

Art. 9º É obrigatória a adoção de precauções para o manuseio de pacientes, tratamento de artigos e superfícies, manipulação e descarte de materiais e amostras de tecidos constantes nos Anexos 2 e 3 desta RDC.

Art. 10 As exigências sanitárias constantes desta resolução serão extensivas aos procedimentos de importação já iniciados e produtos em trânsito em portos, aeroportos e fronteiras.

Art. 11 A autoridade sanitária de portos, aeroportos e fronteiras poderá, no momento da importação

de outros produtos não referidos supra, exigir a comprovação de que são isentos de substâncias obtidas das espécies animais citados no Art. 1º.

Art. 12 A Agência Nacional de Vigilância Sanitária adotará medidas específicas em relação a produtos não discriminados nesta Resolução e que venham a ser considerados de risco potencial previstos.

Art. 13 Ficam revogadas a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 213, de 30 de julho de 2002 e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 251 de 9 de setembro de 2002.

Art. 14 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

RICARDO OLIVA

ANEXO 1 - Procedimentos para o processamento de materiais utilizados em pacientes com suspeita clínica de DCJ ou vDCJ:

1. Deve ser dada preferência a materiais e instrumentos descartáveis, que devem ser encaminhados para incineração após o uso;
2. Os instrumentos cirúrgicos e outros materiais reutilizáveis devem ser mantidos molhados ou úmidos até o processamento;
3. Até que seja realizado o descarte ou o processamento, os materiais deverão ser identificados de forma visível como de "RISCO BIOLÓGICO";
4. A limpeza deve ocorrer tão rapidamente quanto possível para evitar que resíduos de tecidos, líquidos ou secreções fiquem aderidos;
5. Materiais potencialmente contaminados não devem ser colocados em contato com outros, materiais que possam vir a ser utilizados.
6. As superfícies onde os materiais serão dispostos devem ser cobertas com campos impermeáveis, enviados para incineração após. Caso não seja possível, as superfícies deverão ser descontaminadas conforme descrito no Anexo 2;
7. Os materiais resistentes a autoclavagem deverão passar por um dos seguintes processos PRECEDENDO A ESTERILIZAÇÃO DE ROTINA:
 - 7.1 Imersão em hidróxido de sódio (NaOH) * 1N (um normal) por uma hora;
 - 7.2 Esterilização em autoclave gravitacional a 132° C por uma hora (tempo de exposição).
8. Materiais não resistentes a autoclavagem deverão ser submetidos a imersão em NaOH 2N ou hipoclorito de sódio 5% ** por uma hora.
9. Eletrodos para eletromiografia inseridos por via percutânea, eletrodos corticais, de profundidade e outros materiais utilizados diretamente em tecido nervoso deverão ser submetidos aos procedimentos descritos no item 7 ou, quando não for possível, incinerados.
10. Instrumentos sensíveis tais como fibroscópios, microscópios e dispositivos para monitoração intracardíaca deverão, na medida do possível, ser encapados ou envolvidos em material impermeável e descartável antes do uso. As partes que entrarem em contato com os tecidos internos dos pacientes deverão passar pelo procedimento de descontaminação mais efetivo que possa ser aplicado ***, por limpeza mecânica para eliminação de resíduos aderidos e, se possível, ser submetidos a um dos processos descritos nos itens 7 e 8. O mesmo aplica-se a partes que possam ser desmontadas ou desconectadas.
11. Não deverão ser utilizados para a inativação da proteína priônica por serem ineficazes: Formol, B-propiolactona, peróxido de Hidrogênio, óxido de etileno, amônia, ácido peracético, fenóis, ácido

hidroclórico, calor seco < 300°C, radiação ionizante, ultravioleta e micro-ondas

12. Processadores automatizados usados para a lavagem dos materiais não poderão ser utilizados antes de adotados os procedimentos descritos acima e deverão ser acionados para um ciclo vazio antes de receberem outros produtos.

13. Os cuidados aqui descritos aplicam-se também à prática odontológica. Obs. Como regra, NaOH não corrói aço inoxidável, mas na prática, algumas ligas de aço podem ser danificadas, sendo recomendável testar uma amostra ou consultar o fabricante antes de submeter uma grande quantidade de instrumentos ao processo. NaOH pode ser utilizado como banho para autoclavagem de instrumentos, mas é corrosivo para vidro e alumínio. Hipoclorito de sódio não é corrosivo para vidro ou alumínio, mas corrói aço inoxidável, incluindo os componentes de autoclaves, não podendo ser utilizado como banho para autoclavagem. Se o hipoclorito for utilizado para limpar um instrumento, o mesmo deve ser completamente enxaguado antes de ser levado à autoclave.

* A manipulação das soluções deve obedecer aos cuidados adequados para proteção dos trabalhadores.

**A solução de hipoclorito de sódio deve ser preparada no mesmo dia.

***Limpeza mecânica exaustiva, lavagem repetidas vezes com solução detergente/proteinase, seguidas de desinfecção com glutaraldeído, tiocianato de guanidinium 4M (quatro molar) ou uréia 6M (seis molar).

ANEXO 2 - Procedimentos de biossegurança para o manuseio de pacientes, amostras e outros materiais potencialmente contaminados por DCJ ou vDCJ.

1. As precauções pessoais adotadas na assistência a pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ, no manuseio de materiais e nos procedimentos de limpeza são as mesmas preconizadas para a prevenção das hepatites B e C.

2. Exposição acidental de profissionais de saúde:

2.1. Em caso de exposição de pele íntegra a materiais possivelmente infectados, lavar imediatamente com água morna, sem esfregar, enxaguar e secar. Aplicar, por um minuto, hipoclorito de sódio 0,5%;

2.2. Exposição percutânea deve ser seguida por lavagem com água morna e sabão, enxaguar e secar;

2.3. Contato com mucosas deve ser seguido por lavagem com água morna (boca) ou solução salina (olhos);

2.4. As ocorrências devem ser comunicadas de maneira análoga a outras exposições acidentais e tais registros deverão ser mantidos por pelo menos vinte anos caso o diagnóstico do paciente relacionado à exposição não seja descartado posteriormente.

3. Amostras de tecido de sistema nervoso retiradas para análise histopatológica deverão ser encaminhadas para laboratórios de referência definidos pelo sistema de vigilância epidemiológica oficial.

Obs.: Cuidados com o manuseio de amostras nos laboratórios de referência serão tratados em documento específico, não sendo objeto desta RDC.

4. Superfícies que tenham entrado em contato com instrumentos, materiais, tecidos ou fluidos corporais potencialmente contaminados deverão, após limpeza mecânica rigorosa, ser inundadas com NaOH 2N ou hipoclorito de sódio 5% por uma hora, e completamente enxaguadas com água após.

5. Materiais tais como recipientes e tubos de drenagem utilizados em pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ deverão ser descartados como resíduos sólidos, conforme descrito adiante.

6. Indumentária e material (luvas, escovas, tecidos, aventais etc.) utilizado para limpeza das superfícies descritas no item 4 ou para manipulação de materiais potencialmente

contaminados, inclusive resíduos, devem ser incinerados após o uso.
7. Os resíduos sólidos resultantes da atenção a pacientes com suspeita de DCJ ou vDCJ deverão ser acondicionados em sacos brancos leitosos, impermeáveis, resistentes, duplos, identificados como RESÍDUO BIOLÓGICO. Materiais pérfuro-cortantes deverão estar contidos em recipientes estanques, rígidos e com tampa.
8. Os resíduos referidos nos itens 5,6 e7 deverão ser incinerados.

ANEXO 3 - Procedimentos para o manuseio de cadáveres.

1. Os cuidados habitualmente adotados para o controle de infecção no manuseio de cadáveres aplicam-se na remoção de corpos de pacientes falecidos por DCJ ou vDCJ ou suspeitos das doenças.
2. O corpo deverá ser colocado em uma bolsa selada antes de sua remoção. Caso haja extravasamento de fluidos, especialmente em caso de solução de continuidade da caixa craniana ou perda de líquido céfalo-raquidiano, a bolsa deverá ser forrada com material absorvente.
3. Além da equipe necessária aos procedimentos de necrópsia, deve-se evitar a presença de outras pessoas no ambiente. Todos devem ser informados da possibilidade diagnóstica, dos riscos e cuidados a serem observados.
4. A equipe de necrópsia deverá estar devidamente paramentada, incluindo aventais, gorros cirúrgicos, luvas duplas e visor facial que cubra completamente os olhos o nariz e a boca.
5. Dar-se-á preferência à utilização de instrumental descartável. Caso não seja possível, deverão ser adotadas as precauções discriminadas no Anexo 1, itens 7 e 8.
6. Recomenda-se a utilização de serras manuais para evitar a geração de partículas e aerossóis. Só serão admitidas serras elétricas se operadas em bolsas específicas para conter os aerossóis ou se os profissionais utilizarem capacetes de "ar mandado" contendo filtros adequados.
7. Salvo em instalações com características de segurança especial, o exame post mortem deverá restringir-se ao cérebro, evitando-se a necrópsia completa. Antes da abertura do crânio, serão colocados forros plásticos sob a cabeça, protegidos por material absorvente para garantir a contenção de líquidos e resíduos.
8. Os cuidados referidos no Anexo 2, inclusive quanto à destinação de resíduos, aplicam-se também aos procedimentos de necrópsia.

ANEXO 4 - Infectividade relativa de tecidos e fluidos corporais de animais .

Categoria I - Alta infectividade

Cérebro , medula espinhal, olhos

Categoria II - Média infectividade Íleo, linfonodos, colo proximal, baço, amígdalas, dura-máter, glândula pineal, placenta, líquor, hipófise, adrenal.

Categoria III - Baixa infectividade.

Colo distal, mucosa nasal, nervos periféricos, medula óssea, fígado, pulmão, pâncreas, timo.

Categoria IV - Infectividade não detectada Sangue, fezes, coração, rins, glândula mamária, leite, ovário, saliva, glândulas salivares, vesícula seminal, músculo esquelético, testículos, tireóide, útero, tecido fetal, bile, cartilagem, osso (exceto crânio e coluna vertebral), tecido conjuntivo, pelo, pele, urina.

ANEXO 5 - ENQUADRAMENTO DE RISCO GEOGRÁFICO

	CÓDIGO ZOOSANITÁRIO INTERNACIONAL	"EUROPEAN COMMISSION'S SCIENTIFIC STEERING GEOGRAPHICAL BSE-RISK CLASSIFICATION"
País ou zona livre de encefalopatia espongiforme bovina	1	1
País ou zona provisoriamente livre de encefalopatia espongiforme bovina em que não setenha declarado caso autóctone.	2	2
País ou zona provisoriamente livre de encefalopatia espongiforme bovina em que se tenha declarado caso autóctone	3	3
País ou zona em que a incidência de encefalo patiaes-pongiforme bovina é baixa	4	4
País ou zona em que a incidência de BSE é alta.	5	5

Bibliografia consultada: JARVIS, W.R. Precautions for Creutzfeldt-Jakob Disease. *Infection Control*, 3 (3): 238-9, 1982. Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Precautions in Handling Tissues, Fluids, and Other Contaminated Materials from Patients with Documented or Suspected Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann. Neurol*, 19 (1): 75-77, 1986.

BROWN,P et al. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 40: 887-890, 1990.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products, Revision September 2000

(CPMP/BWP/1230/98/Rev.1). Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Geneva: World Health Organization, 1999.

WHO/CDS/CSR/APH/2000.3. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Draft Guideline for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.

. Acesso em: 14 dez. 2001.

Acesso em: 14 dez. 2001.

SCHATZMAYR, H.G. Prions e sua Importância em Biossegurança in: Teixeira, P. (org.) e Valle, S. (org.), Biossegurança: uma abordagem multidisciplinar pp. 273-93. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1996.

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 68, DE 28 DE MARÇO DE 2003

DOU DE 31/03/2003

Estabelece condições para importação, comercialização, exposição ao consumo dos produtos incluídos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA, aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o § 1º do art. 111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 27 de março de 2003,

considerando as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a prevenção das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EETs);

considerando a necessidade de padronizar dados sobre matéria-prima definida no Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001;

considerando a necessidade de informação sobre componentes de produtos para uso em seres humanos;

considerando também o disposto na Resolução RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002;

considerando a necessidade de promover a fiscalização sanitária da importação de mercadorias de que trata a RDC nº 305, de 2002;

considerando a necessidade de garantir a introdução no território nacional de mercadorias importadas que atendam aos padrões de identidade e qualidade exigidos pela legislação sanitária vigente;

considerando a necessidade de estabelecer procedimentos a serem cumpridos pelos importadores no tocante à importação de mercadorias de que trata RDC nº 305, de 2002;

considerando a necessidade de uniformizar procedimentos de fiscalização sanitária relativos à internalização no território nacional, de mercadorias importadas, Adotou a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Para o cumprimento do art. 2º da RDC nº 305, de 2002, será obrigatória a apresentação das informações conforme disposto no anexo desta Resolução, quanto ao ingresso, à comercialização e à exposição ao consumo, dos produtos (acabados, semi-elaborados ou a granel) para uso em seres humanos, contendo matéria-prima cujo material de partida seja obtido a partir de tecidos/fluidos de animais ruminantes, além dos documentos já previstos na legislação vigente.

Parágrafo único. As informações a que se refere este artigo são pré-requisitos para o pleito de autorização de embarque da mercadoria no exterior.

Art. 2º A embalagem externa da mercadoria deverá portar símile do quadro Q2 do anexo desta Resolução em local visível, com leitura e acesso fáceis para a inspeção sanitária.

Art. 3º Deverão ser apresentadas a cada importação as informações integrantes dos quadros Q1 e Q2 e a cópia da documentação comprobatória referente ao quadro Q3.

Parágrafo único. As informações do quadro Q3, somente serão aceitas quando apresentadas em idiomas português, inglês ou espanhol.

Art. 4º Para a importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos das categorias I, II, III, descritas no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002 , a documentação referente ao quadro Q3 deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior, pela área técnica competente da ANVISA, em Brasília.

Art. 5º Para a importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos apenas da categoria IV, descrita no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002 , a documentação referente ao quadro Q3 deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior pela autoridade sanitária da ANVISA em exercício no local de desembarço da mercadoria.

Art. 6º A importação de produtos cujo material de partida sejam tecidos/fluidos não previstos no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002, deverá ser submetida à análise e autorização, previamente ao seu embarque no exterior, pela autoridade sanitária da ANVISA, em Brasília.

Art.7º A introdução de novos tecidos/fluidos no anexo 4 da RDC nº 305, de 2002, dar-se-á por meio de RDC.

Art. 8º As pessoas físicas ou jurídicas que operem importação de mercadorias através do Sistema Integrado de Comércio Exterior - SISCOMEX receberão da área técnica competente da ANVISA o resultado da análise do pleito de importação "on line", através da autorização ou não da anuência prévia em Licença de Importação - LI ou em Licença Simplificada de Importação - LSI.

Parágrafo único. O deferimento da importação no SISCOMEX dar-se-á pela autoridade sanitária da ANVISA em exercício no local de desembarço da mercadoria importada, mediante a apresentação dos documentos constantes do anexo desta Resolução e de inspeção física satisfatória.

Art. 9º As pessoas físicas ou jurídicas que operem importações de mercadorias através de remessas postais ou expressas, ficarão também sujeitas às exigências constantes desta Resolução.

Art. 10 As mercadorias importadas de que trata esta Resolução quando da chegada no território nacional deverão apresentar-se embaladas, identificadas, com prazo de validade em vigência e dentro da expectativa de consumo no território nacional e dentro dos padrões de identidade e qualidade exigidos pela legislação sanitária vigente.

Art. 11 À chegada da mercadoria no território nacional, o importador deverá apresentar ainda à autoridade sanitária em exercício no local de desembarço, os seguintes documentos:

- a) fatura comercial;
- b) conhecimento de carga;

- c) identificação de lote ou partida;
d) laudo analítico de controle de qualidade expedido pelo fabricante.

Art.12 Além das exigências previstas nesta Resolução, deverão ser apresentados, o laudo analítico de controle de qualidade da matéria prima para a comprovação das informações contidas no quadro Q1 e os documentos integrantes do quadro Q3,quando da ocorrência das seguintes situações:

1. nos momentos da solicitação de registro, da revalidação de registro ou isenção de registro de produtos na ANVISA;
2. nas alterações que impliquem em mudanças na composição do produto, na origem geográfica dos produtos e de seus componentes e de mudanças no processo de obtenção dos componentes da formulação;
3. nas inspeções de rotina, incluindo inspeções para certificação de boas práticas de fabricação e controle (CBPFC).
4. A qualquer momento julgado pertinente pela autoridade sanitária federal.

§ 1º-Deverá ser apresentada cópia consularizada dos documentos constantes do Quadro Q3 e respectiva tradução juramentada para o idioma português.

§ 2º Poderão ser exigidos complementarmente as informações referentes a ordem de produção e o método de fabricação da matéria-prima objeto desta Resolução.

Art. 13 Poderão ser solicitadas informações adicionais pelo órgão regulatório em qualquer momento.

Art. 14. As situações não previstas nesta Resolução deverão ser analisadas pelas áreas técnicas da ANVISA, em Brasília.

Art. 15 Fica revogada a Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 306, de 14 de novembro de 2002.

Art. 16 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

CLÁUDIO MAIEROVITCH PESSANHA HENRIQUES

ANEXO - DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS PARA O CUMPRIMENTO DA RDC Nº 305, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2002

ANEXO

DOCUMENTOS OBRIGATÓRIOS PARA O CUMPRIMENTO DA RDC Nº 305, DE 14 DE NOVEMBRO DE 2002

QUADRO Q1

Preenchimento :

Deverá ser encaminhado um quadro por forma física/farmacêutica:

Identificação do produto:
Número do lote:
Nome do Fabricante :
Endereço:
Cidade: País:
Categoria: <input type="checkbox"/> Alimento <input type="checkbox"/> Cosmético <input type="checkbox"/> Medicamento <input type="checkbox"/> Produto para Saúde <input type="checkbox"/> Produto Acabado <input type="checkbox"/> Produto Semi-Elaborado <input type="checkbox"/> Granel <input type="checkbox"/> Insumo/Matéria Prima
Finalidade da Importação <input type="checkbox"/> Comercialização/Fabricação <input type="checkbox"/> Pesquisa <input type="checkbox"/> Estudos Para Registro (.....) Amostra Grátis (.....) Doações (.....) Outros -----
quantidade importada (especificar a unidade métrica internacional)
Forma física/farmacêutica:
Cuidados de conservação*:
Data de fabricação:
Prazo de validade:
Preencher os campos abaixo para cada substância: Repetir tantos campos quantos forem as substâncias:
1. Substância (a) (DCB,DCI,CAS,INCI)
2. Nome comercial
3. Sinónimos
4. Função na fórmula () Princípio Ativo () Excipiente/Coadjuvante () Outros -----
5. Classificação da família () bovino, () caprino, () suíno () ovino, () outros -----
6. Tecidos/fluidos e categoria conforme anexo RDC nº 305/02
7. Nome do fornecedor:
8. País (fornecedor):
9. País (origem do tecido/célula):

* Informações relativas às condições ambientais para manutenção da integridade e qualidade da mercadoria importada (temperatura, umidade, luminosidade e outras julgadas necessárias).

a) Ingredientes tais como cápsulas gelatinosas, revestimentos e outras misturas também deverão ter discriminadas as substâncias presentes.

QUADRO Q2

<i>Lote:</i>
<i>Identificação da mercadoria (Nome comercial):</i>
<i>Identificação da mercadoria (Nome comum ou nome químico):</i>
<i>Identificação da empresa/ fabricante:</i>
<i>País de origem (fabricação):</i>

OBS: As informações constantes deste quadro deverão ser apresentadas em português, inglês ou espanhol.

QUADRO Q3

A apresentação de Certificados conforme descrito no quadro Q3, respeitadas as proibições descritas no artigo 1º da RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002

Risco geográfico	Categoria do tecido/fluido			
	I	II	III	IV
1	BPP* (CVI ou CFE)	BPP* (CVI ou CFE)	BPP* (CVI ou CFE)	B
2	PROIBIDO	BPP* (CVI ou CFE)	BPP* (CVI ou CFE)	B
3	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D
4	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D
5	PROIBIDO	PROIBIDO	PROIBIDO**	D
LEGENDA				
	Certificado de Boas Práticas de Fabricação do Fabricante ou Laudo Analítico de Controle de Qualidade do Produto acabado expedido pelo Fabricante			
CVI	Certificado Veterinário Internacional			
CFE	Certificado de Conformidade - Farmacopéia Européia			
B	CVI ou CFE ou Documento oficial da autoridade sanitária local atestando a origem da matéria-prima			
D	Certificado de Conformidade - Farmacopéia Européia + BPF			
*	Exigido para produtos acabados e a granel / Obs: No caso de produto no estágio de produção semi-elaborado será exigido a apresentação do BPF ou o Laudo Analítico de Controle de Qualidade expedido pelo fabricante para cada componente.			
**	Exceto surfactantes pulmonares, desde que apresentem CFE			
➔	Indica grau crescente de infectividade (tecido/fluido) ou risco (pais)			

(Of. El. nº 136)

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO Nº 1.548, DE 23 DE SETEMBRO DE 2003

DOU DE 24/09/2003

O Adjunto da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº. 238, de 31 de março de 2003,

considerando o disposto no art. 111, inciso II, alínea "a" § 3º. do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº. 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,

considerando as categorias de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas utilizadas por outras agências regulatórias;

considerando a proposta do Instituto de Defesa do Consumidor (IDEC) sobre o assunto;

Art. 1º Determinar a publicação das "Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas" anexo.

Art. 2º As frases de alerta, especificadas no anexo desta Resolução, devem ser incluídas nos texto de bula, nos itens "Riscos do Medicamento" na informação ao paciente e "Advertências" na informação ao profissional de saúde, considerando a categoria de risco na qual o medicamento for enquadrado.

Art. 3º As frases de alerta, contidas no anexo desta Resolução, não impedem que as detentoras de registro adicionem outras informações, como por exemplo, sobre amamentação, que sejam necessárias para garantir o uso seguro do medicamento.

Art.4º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DAVI RUMEL

ANEXO - GUIA PARA FRASES DE ALERTA ASSOCIADAS A CATEGORIAS DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	FRASE DE ALERTA
A	Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.	Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.
B	Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
C	Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
D	O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
X	Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RE Nº 572, DE 05 DE ABRIL DE 2002 (*)

DOU DE 22/04/2002

O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº 724, do Diretor- Presidente, de 10 de outubro de 2000,

considerando o art. 111, § 3º do Regimento Interno aprovado pela Portaria 593, de 25 de agosto de 2000, republicada em 22 de dezembro de 2000;

considerando o art. 95 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977;

considerando que reações adversas de natureza alérgica ao corante amarelo de TARTRAZINA (Amarelo FDeC Nº. 5), incluindo asma e urticária, têm sido relatadas com certa freqüência;

considerando que, embora a incidência de sensibilidade à TARTRAZINA na população geral seja baixa, tais reações adversas podem ser severas e têm sido freqüentemente observadas em pacientes que também apresentam hipersensibilidade ao Ácido Acetil Salicílico;

considerando que, no caso de medicamentos, reações alérgicas ao corante TARTRAZINA podem ser confundidas com reações adversas ao princípio ativo, resolve:

Art. 1º Os medicamentos contendo o excipiente corante TARTRAZINA (Amarelo FDeC Nº 5) devem conter na bula e no cartucho (embalagem externa) , de forma claramente visível e destacada, o seguinte aviso: 'Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica , especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetil Salicílico. Art. 2º Conceder o prazo de 30 (trinta) dias, contado da data de publicação desta Resolução, para que as empresas detentoras de registro dos medicamentos que contenham TARTRAZINA modifiquem as bulas de modo a incluir este aviso. Art. 3º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

(*) Republicada por ter saído com incorreção, do original, no D.O. nº 73, de 17-4-2002, Seção 1, pág. 26.

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 10, DE 21 DE MARÇO DE 2011

DOU DE 24/03/2011

Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 1º de fevereiro de 2011, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a garantia da qualidade de medicamentos importados, nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 2º Este Regulamento possui o objetivo de garantir a qualidade dos medicamentos importados.

Seção II - Abrangência

Art. 3º Este Regulamento se aplica a empresas que detenham autorização de funcionamento para atividade de importação de medicamentos junto a ANVISA.

Parágrafo único. Excetuam-se deste regulamento os medicamentos biológicos disciplinados por legislação específica.

Seção III - Definições

Art. 4º Para efeito deste Regulamento Técnico são adotadas as seguintes definições:

I - Importadora: empresa que detenham autorização de funcionamento para atividade de importação de medicamentos junto a ANVISA, detentora do registro do medicamento no Brasil, inclusive nos casos de importação terceirizada.

II - Certificado de Liberação do Lote: documento emitido pela empresa fabricante do medicamento ou pela importadora que atesta que determinado lote de medicamento tenha sido liberado para comercialização.

CAPÍTULO II - DO REGULAMENTO

Art. 5º A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que importar.

Art. 6º As empresas legalmente autorizadas para desenvolver atividade de importação, à exceção das empresas fabricantes, somente poderão importar medicamentos em sua forma terminada e em sua embalagem original.

Art. 7º O fabricante do medicamento é responsável pela realização, em todos os lotes, de ensaios de controle de qualidade completos, em conformidade com o registro do medicamento na ANVISA.

Parágrafo único. O Certificado de Liberação do Lote juntamente com seu laudo analítico, emitidos pela empresa fabricante, de acordo com as especificações estabelecidas no registro, deverão acompanhar o medicamento.

Art. 8º Todas as importadoras devem possuir laboratório de controle de qualidade e local de armazenamento adequados às respectivas Boas Práticas, bem como capacidade técnica e operacional para realizar as atividades necessárias.

Redação dada pela RESOLUÇÃO-RDC Nº 26, DE 15 DE MAIO DE 2013

Parágrafo único. É vedada a terceirização de armazenamento às empresas que não disponham de local de armazenamento próprio, conforme legislação específica.

Art. 9º O laboratório próprio da importadora situado em território nacional é responsável pela realização de ensaios completos de controle de qualidade, em conformidade com o registro do medicamento na ANVISA, para cada carga recebida, lote a lote, de todos os medicamentos importados.

Parágrafo único. Não será permitida a contratação de serviços de terceiros para a realização de ensaios de controle de qualidade, salvo nos casos previstos em legislação vigente.

Art. 10 A empresa importadora fica isenta da realização de ensaios completos de controle de qualidade dispostos no artigo 9º, devendo realizar para cada carga recebida, lote a lote, no mínimo os testes registrados para teor e produtos de degradação, desde que atenda aos seguintes requisitos:

I- os medicamentos sejam importados em sua forma terminada e em sua embalagem original;
II - a empresa importadora deve possuir Certificado válido de Boas Práticas de Fabricação ou Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem, conforme o caso, emitido pela ANVISA;
III- as empresas envolvidas no processo produtivo devem possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido, emitido pela ANVISA, por importadora solicitante, para a linha produtiva em questão;

IV- as condições de temperatura e umidade durante cada operação de transporte devem ser registradas continuamente, por equipamento calibrado, com comprovação que o medicamento foi mantido dentro das condições de armazenamento preconizadas no registro do medicamento na ANVISA. A umidade poderá não ser monitorada, salvo em situações específicas justificadas tecnicamente; V- as condições de transporte devem estar validadas para os medicamentos sob refrigeração;

VI- a empresa importadora deve assegurar que a exportadora possui procedimentos operacionais padrão que especifiquem os detalhes relativos às operações de transporte, incluindo o

acondicionamento e tamanho da carga, o número de registradores de temperatura e umidade e posição dos mesmos, de forma a garantir representatividade em relação à carga; VII- o sistema da Garantia de Qualidade da empresa importadora deve ser capaz de verificar os registros e avaliar tecnicamente a documentação pertinente ao lote do medicamento importado, entre estes, condições físicas da carga recebida, registros de temperatura e umidade que comprovem que o medicamento foi mantido dentro das condições preconizadas no registro, de modo a garantir a qualidade, eficácia e segurança; e VIII- o departamento de Controle de Qualidade da empresa importadora deve realizar todas as análises completas, em conformidade com o registro do medicamento, de no mínimo dois lotes anualmente, no caso de importação acima de oitos cargas/ano de cada medicamento. Para importação menor ou igual a oito cargas/ano recebidas de cada medicamento, devem ser realizadas todas as análises completas, de no mínimo, dois lotes a cada dois anos.

§ 1º Considera-se cumprida a exigência do inciso III, quando as empresas envolvidas no processo produtivo já tiverem sido certificadas anteriormente pela ANVISA e cujas empresas solicitantes da inspeção protocolam o pedido de Certificação de Boas Práticas de Fabricação no prazo mínimo de 120 dias antes dos vencimentos dos certificados vigentes.

§ 2º Os registros gerados de acordo com o inciso IV devem identificar o(s) nome(s) do(s) medicamento(s), número(s) de lote(s), hora e data de expedição pela exportadora e recepção no almoxarifado da importadora.

§ 3º Em caso de desvios de temperatura e/ou umidade, a isenção prevista neste artigo deve ser aplicada somente após processo de investigação formal, pela Garantia de Qualidade, que conclua a ausência de impacto na qualidade, eficácia e segurança do medicamento. Esta investigação deve considerar informações técnicas, incluindo dados dos estudos de estabilidade acelerado e longa duração concluídos, conforme legislação sanitária específica.

§ 4º A empresa responsável pela importação deve emitir o Certificado de Liberação do Lote juntamente com seu laudo analítico, sob a responsabilidade do Farmacêutico Responsável.

§ 5º A documentação que comprova o atendimento aos requisitos dispostos nesse artigo, deverá estar disponível sempre que solicitado pelos órgãos de vigilância sanitária e durante a inspeção sanitária para verificação do cumprimento de Boas Práticas.

CAPÍTULO III - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 11 Os estabelecimentos abrangidos por esta Resolução devem atender na íntegra às exigências nela contidas.

Art. 12 O descumprimento das disposições contidas nesta resolução e no regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 13 Fica revogada a Portaria/SVS/MS nº 185 de 08 de março de 1999, publicada em 9 de março de 1999, republicada em 15 de março de 1999.

Art. 14 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO - RDC Nº 234, DE 20 DE JUNHO DE 2018 (*)

DOU DE 25/06/2018

Dispõe sobre a a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 12 de junho de 2018, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação.

CAPÍTULO I DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 1º Esta Resolução institui regras para a terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos.

Seção II Abrangência

Art. 2º Esta Resolução se aplica às empresas fabricantes, embaladoras, importadoras, distribuidoras, operadores logísticos, transportadoras, armazenadoras e aos laboratórios de controle de qualidade de medicamentos e produtos biológicos.

Art. 3º Esta Resolução se aplica também à terceirização de análises de controle de qualidade de insumos farmacêuticos, por fabricantes de medicamentos e de produtos biológicos, com vistas à sua aprovação para o uso em produção.

Seção III

Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - armazenamento: guarda, manuseio e conservação de medicamentos e produtos biológicos, segundo as Boas Práticas;

II - controle de qualidade: conjunto de medidas destinadas a verificar a qualidade dos medicamentos, dos produtos biológicos e dos insumos farmacêuticos, objetivando verificar se satisfazem os critérios de atividade, pureza, eficácia e segurança;

III - contrato de terceirização: documento mutuamente acordado entre as Empresas Contratante e Contratada estabelecendo as atribuições e as responsabilidades contratuais de cada uma das partes, relativamente à terceirização de etapas de produção, de análises de controle de qualidade, de transporte e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos;

IV - controle em processo: verificações realizadas durante a produção de medicamentos e de produtos biológicos, a fim de monitorar e, se necessário, ajustar o processo de fabricação, de forma a assegurar que o produto esteja em conformidade com as suas especificações. O controle do ambiente, assim como dos equipamentos, pode ser considerado parte do controle em processo;

V - detentor de registro: pessoa jurídica detentora do registro de medicamento ou produto biológico perante Anvisa e, portanto, detentora de direitos e responsabilidades sobre esses produtos;

VI - Empresa Contratada: empresa que realiza o serviço terceirizado, solidariamente responsável pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes às atividades objeto da terceirização;

VII - Empresa Contratante: empresa que contrata serviços de terceiros, responsável por todos os aspectos técnicos, operacionais e legais relacionados ao medicamento ou produto biológico e às atividades objeto da terceirização;

VIII - fabricante: detentor da Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e Autorização Especial (AE), quando aplicável, para a atividade de fabricação de medicamentos, conforme requisitos constantes da legislação sanitária vigente;

IX - importadora: empresa titular de Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e/ou Autorização Especial (AE) para atividade de importação de medicamentos, detentora do registro do medicamento no Brasil;

X - operador logístico (OL): empresa detentora de Autorização de Funcionamento (AFE) e Autorização Especial (AE), quando aplicável, capacitada a prestar os serviços de transporte e/ou armazenamento;

XI - produção: todas as operações envolvidas no preparo de determinado medicamento ou produto biológico, desde o recebimento dos materiais do almoxarifado, passando pelo processamento e embalagem, até a obtenção do produto terminado;

XII - terceirização: prestação de serviços, por Empresa Contratada, em atividades de produção, controle de qualidade, transporte ou armazenamento de medicamentos e de produtos biológicos.

CAPÍTULO II

DO CONTRATO DE TERCEIRIZAÇÃO

Art. 5º Os Contratos de Terceirização de Produção, Controle de Qualidade, Transporte ou Armazenamento devem atender as seguintes disposições, no que couber:

- I - ser claramente definidos, acordados e controlados, de forma a evitar interpretações errôneas que possam resultar em um produto, processo ou análise de qualidade insatisfatória;
- II - definir as responsabilidades e as atribuições específicas das Empresas Contratante e Contratada, com especial ênfase àquelas relativas às Boas Práticas;
- III - definir como mudanças em processo, em equipamentos, metodologias e especificações serão gerenciadas pelas Empresas Contratante e Contratada;
- IV - estabelecer claramente como a pessoa designada da Empresa Contratante, ao liberar cada lote do produto para venda ou emitir o certificado de análise, exerce sua plena responsabilidade e assegura que cada lote tenha sido fabricado e verificado de acordo com as exigências do registro;
- V - assegurar que a Empresa Contratada informe à Empresa Contratante sobre qualquer situação que possa representar potencial risco à qualidade, à segurança ou à eficácia do medicamento ou produto biológico objeto da terceirização;
- VI - permitir a realização de auditorias, pela Empresa Contratante, em estabelecimentos da Empresa Contratada implicados no contrato, com vistas à verificação do cumprimento das Boas Práticas aplicáveis;
- VII - ser firmados pelos representantes legais das Empresas Contratante e Contratada.

Art. 6º O Contrato de Terceirização deve prever a manutenção e o armazenamento dos registros relativos às atividades realizadas, observados os princípios das Boas Práticas.

§ 1º O Contrato de Terceirização deve permanecer arquivado nas Empresas Contratante e Contratada por, no mínimo, 5 (cinco) anos, contados do término de sua vigência.

§ 2º Os demais documentos relativos às atividades terceirizadas devem estar disponíveis tanto na Empresa Contratante quanto na Empresa Contratada, a qualquer tempo, para verificação pelas autoridades sanitárias competentes por, no mínimo, um período de 5 (cinco) anos.

CAPÍTULO III

DAS CONDIÇÕES PARA A TERCEIRIZAÇÃO

Art. 7º A Empresa Contratada é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com a Empresa Contratante, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.

Art. 8º A Empresa Contratante deve fornecer à Empresa Contratada todas as informações necessárias para que as operações objeto de Terceirização sejam realizadas de acordo com o registro do medicamento ou do produto biológico, bem como com qualquer outra exigência normativa.

Art. 9º A Empresa Contratante é responsável por auditar e avaliar a qualificação e o desempenho da Empresa Contratada, aprovar as atividades previstas no Contrato de Terceirização e assegurar que as normas de Boas Práticas aplicáveis sejam seguidas durante a vigência da relação contratual.

Art. 10. A responsabilidade pela liberação do produto final é do detentor do registro, independentemente de alguma etapa da sua produção ou controle de qualidade ter sido efetuada por terceiros, ficando a Empresa Contratada corresponsável no que lhe compete o objeto do Contrato de Terceirização.

Art. 11. A Empresa Contratada deve possuir instalações, equipamentos, conhecimento adequado e pessoal qualificado para desempenhar satisfatoriamente os serviços contratados, atendendo ao estabelecido no contrato, bem como aos requisitos estabelecidos pela legislação sanitária vigente.

Art. 12. A Empresa Contratada poderá subcontratar, no todo ou em parte, o objeto do Contrato desde que ocorra a prévia avaliação e aprovação da Empresa Contratante.

§ 1º A Empresa Subcontratada deve atender a legislação sanitária e é solidariamente responsável perante as autoridades sanitárias, juntamente com as Empresa Contratante e Contratada, pelos aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes à atividade objeto da terceirização.

§ 2º Os contratos entre a Empresa Contratada e a Empresa Subcontratada devem garantir que todas as informações relativas ao produto e ao processo estejam disponíveis, da mesma forma que entre as Empresas Contratante e Contratada.

§ 3º Na ocorrência de subcontratação, o contrato deve permitir que a Empresa Contratante audite as instalações e atividades tanto da Empresa Contratada quanto da Subcontratada.

CAPÍTULO IV DA TERCEIRIZAÇÃO DE ETAPAS DA PRODUÇÃO

Art. 13. Nos casos de Terceirização de etapas de produção, a Empresa Contratada deve ser detentora de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "fabricar".

§ 1º A Empresa Contratada deve cumprir as Boas Práticas de Fabricação.

§ 2º É permitida a terceirização da etapa de embalagem com empresas contratadas que sejam detentoras de AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "embalar".

§ 3º Na ocorrência de terceirização de que trata o § 2º deste artigo, a empresa embaladora deve cumprir com todos os requisitos das Boas Práticas de Fabricação que forem a ela aplicáveis.

Art. 14. O estabelecimento da Empresa Contratada deve dispor de estrutura necessária para a realização dos testes de controle em processo que constem das ordens de produção.

Parágrafo único. É vedada a terceirização de atividades de controle em processo de forma dissociada da produção.

Art. 15. As etapas de produção terceirizadas devem ser realizadas conforme as condições aprovadas no registro do medicamento ou do produto biológico.

Art. 16. As Empresas Contratante e Contratada devem manter disponíveis por, no mínimo, 5 (cinco) anos ou 1 (um) ano após o vencimento do prazo de validade do medicamento ou produto biológico, o período que for maior, os dados brutos gerados durante o processo produtivo pela Empresa Contratada, bem como apresentá-los à autoridade sanitária competente sempre que solicitados.

CAPÍTULO V DA TERCEIRIZAÇÃO DO CONTROLE DE QUALIDADE

Art. 17. A Empresa Contratada para a realização da atividade de Controle de Qualidade deve ser qualificada pela Empresa Contratante, que é a responsável por avaliar a competência da contratada.

Parágrafo único. No processo de qualificação, a Empresa Contratante deve garantir o atendimento de requisitos de boas práticas laboratoriais pela Empresa Contratada, os quais podem ser demonstrados por meio de:

I - habilitação junto à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) para os ensaios contratados;

II - atendimento às disposições da Resolução RDC nº 11, de 16 de fevereiro de 2012 e suas posteriores atualizações;

III - Certificação de Boas Práticas de Fabricação, quando se tratar de empresa fabricante de medicamentos ou produtos biológicos;

IV - acreditação de acordo com a norma ISO 17025 para os ensaios contratados; ou

V - comprovação do cumprimento das Boas Práticas de Laboratório, conforme diretrizes reconhecidas internacionalmente.

Art. 18. As Empresas Contratante e Contratada devem manter disponíveis por, no mínimo, 5 (cinco) anos ou 1 (um) ano após o vencimento do prazo de validade do medicamento ou produto biológico, o período que for maior, os dados brutos gerados durante as análises de Controle de Qualidade realizadas pela Empresa Contratada, bem como apresentá-los à autoridade sanitária competente sempre que solicitados.

Art. 19. A aprovação final para liberação do produto deve ser dada pela pessoa designada da Empresa Contratante, de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação e com os requisitos do registro, como especificado no contrato.

CAPÍTULO VI DA TERCEIRIZAÇÃO DO ARMAZENAMENTO

Art. 20. Nos casos de Terceirização de Armazenamento, a Empresa Contratada deve ser detentora de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "armazenar".

Art. 21. A Empresa Contratada deve cumprir as Boas Práticas de Armazenamento.

Art. 22. Somente os lotes de medicamento ou produto biológico que tenham sido liberados para comercialização pelo Detentor de Registro poderão ser expedidos para a Empresa Contratada.

§1º Lotes de medicamento ou produto biológico em quarentena somente podem ser expedidos para a Empresa Contratada quando houver, em ambas as empresas, sistemas informatizados de gerenciamento de materiais integrados ou que possuam interface entre si.

§2º Os sistemas informatizados de gerenciamento de materiais, assim como a interface que faz a comunicação entre os sistemas das Empresas Contratante e Contratada devem estar validados, para fins de atendimento do disposto no §1º deste artigo.

CAPÍTULO VII DA TERCEIRIZAÇÃO DO TRANSPORTE

Art. 23. Nos casos de Terceirização de Transporte, a Empresa Contratada deve ser detentora de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "transportar".

Parágrafo único. A empresa transportadora que realize o armazenamento de medicamentos ou produtos biológicos deve ser detentora de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para a atividade de "armazenar".

Art. 24. A Empresa Contratada deve cumprir as Boas Práticas de Transporte e, quando aplicável, de Armazenamento.

CAPÍTULO VIII

DOS OPERADORES LOGÍSTICOS

Art. 25. As Empresas Contratadas denominadas Operadores Logísticos devem ser detentoras de Licença Sanitária, AFE e, quando aplicável, AE, para as atividades de "armazenar" e "transportar", conforme as atividades que forem exercidas.

Art. 26. Os operadores logísticos devem cumprir as disposições da legislação vigente relativas às Boas Práticas que sejam aplicáveis às atividades por eles exercidas.

CAPÍTULO IX DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 27. A partir da data de publicação desta Resolução, não serão recebidas pela Anvisa petições de "Notificação de Terceirização" de etapas de produção, de análises de controle de qualidade e de armazenamento de medicamentos e produtos biológicos.

Parágrafo único. Os contratos cujas petições de "Notificação de Terceirização" foram protocoladas na Anvisa até a data de publicação desta Resolução serão considerados válidos devendo ser atendidas as disposições estabelecidas por esta norma.

Art. 28. As atividades de terceirização poderão ser iniciadas desde que atendidas as disposições estabelecidas pela legislação vigente, em especial aquelas referentes ao cumprimento das Boas Práticas correspondentes e ao registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos.

§1º As empresas Contratante e Contratada são as responsáveis pela execução do contrato, observando os aspectos técnicos, operacionais e legais inerentes às atividades objeto da terceirização.

§2º Nos casos de terceirização de etapas de produção e de análises de controle de qualidade devem ser atendidas as disposições da legislação vigente de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos referentes à regularização de local de fabricação e local de controle de qualidade.

Art. 29. A inobservância do disposto nesta Resolução configura infração de natureza sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 30. O art. 9º da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 21 de março de 2011, que dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências, passa a vigorar com a seguinte redação:

.....
"Art. 9º A importadora é responsável pelos ensaios completos de controle de qualidade realizados no Brasil, em conformidade com o registro do medicamento na Anvisa, para cada carga recebida, lote a lote, de todos os medicamentos importados." (NR)

.....
Art. 31. O inciso VIII do art. 10 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 10, de 2011 passa a vigorar com a seguinte redação:

"Art. 10

VIII - devem ser realizadas todas as análises completas, em conformidade com o registro do medicamento, de no mínimo dois lotes anualmente, no caso de importação acima de oito cargas/ano de cada medicamento. Para importação menor ou igual a oito cargas/ano recebidas de cada medicamento, devem ser realizadas todas as análises completas, de no mínimo, dois lotes a cada dois anos." (NR)

.....
Art. 32. Esta norma incorpora a Resolução MERCOSUL/GMC/RES. nº 50/02 "Contratação de serviços de terceirização para produtos farmacêuticos no âmbito do Mercosul" ao ordenamento jurídico nacional do Brasil.

Art. 33. Ficam revogados o art. 52 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 17, de 16 de abril de 2010; o parágrafo único do art. 8º e o parágrafo único do art. 9º da Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 10, de 2011, e a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25, de 29 de março de 2007.

Art. 34. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FERNANDO MENDES GARCIA NETO

[Retornar ao índice](#)

RESOLUÇÃO - RDC Nº 235, DE 20 DE JUNHO DE 2018

DOU DE 25/06/2018

Dispõe sobre alterações e inclusões de controle de qualidade no registro e pós-registro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 15, III e IV aliado ao art. 7º, III, e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, V, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 61, de 3 de fevereiro de 2016, resolve adotar a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada 12 de junho de 2018, e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução prevê alterações no controle de qualidade no registro e pósregistro de medicamentos dinamizados, fitoterápicos, específicos e produtos biológicos, constantes nas normativas elencadas em seu texto, para adequação ao previsto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 21 de junho de 2018.

Art. 2º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 38, de 18 de junho de 2014, passa a vigorar com a inclusão do seguinte capítulo:

.....

Capítulo III-A

DA INCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE LOCAL DE CONTROLE DE QUALIDADE DO MEDICAMENTO FITOTERÁPICO, DO PRODUTO TRADICIONAL FITOTERÁPICO OU DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

"Art. 29-A A petição de inclusão ou alteração de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do medicamento fitoterápico, do produto tradicional fitoterápico ou da matéria-prima vegetal, mantendo-se inalterados os testes, limites de especificação e método analítico, com ou sem alteração de endereço, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - laudo analítico de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento fitoterápico, do produto tradicional fitoterápico ou da matéria-prima vegetal referente a 1 (um) lote analisado no local aprovado e 1 (um) lote industrial analisado no local proposto;

II - relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade, elaborado pelo novo local proposto; e

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote;

§ 1º Nos casos em que houver inclusão ou alteração de local de realização dos testes de controle de qualidade das matérias-primas vegetais não ativas do medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico que utilizam método estabelecido em farmacopeia reconhecida, é dispensada a apresentação do inciso II deste artigo, devendo ser enviada somente a cópia da monografia.

§ 2º Nos casos em que não houver inclusão ou não houver alteração no local de realização dos testes de controle de qualidade do estudo de estabilidade, é dispensada a apresentação do inciso III deste artigo.

§ 3º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, esta deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa.

§ 4º Quando a inclusão ou alteração não for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, deve ser apresentado documento que comprove o cumprimento pelo laboratório contratado das boas práticas laboratoriais.

§ 5º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório internacional, deverá ser apresentada comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou das boas práticas laboratoriais.”

“Art. 29-B A inclusão ou alteração de local de controle de qualidade poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 29-A desta Resolução deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto (HMP).”

.....

Art. 3º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 76, de 2 de maio de 2016, passa a vigorar com a inclusão do seguinte capítulo:

.....

Capítulo III-A

DA INCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE LOCAL DE CONTROLE DE QUALIDADE DO MEDICAMENTO OU DO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO

“Art. 32-A A petição de inclusão ou alteração de local da realização de um ou mais testes de controle de qualidade, para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do medicamento ou do insumo farmacêutico ativo, mantendo-se inalterados os testes, limites de especificação e método, com ou sem alteração de endereço, deverá ser acompanhada dos seguintes documentos:

I - laudo analítico de controle de qualidade físico-químico e microbiológico do medicamento ou do insumo farmacêutico ativo referente a 1 (um) lote analisado no local aprovado e 1 (um) lote industrial analisado no local proposto;

II - relatório de validação dos métodos analíticos de controle de qualidade, elaborado pelo novo local proposto; e

III - relatório de estudo de estabilidade referente a 1 (um) lote. § 1º Nos casos em que não houver inclusão ou não houver alteração no local de realização dos testes de controle de qualidade do estudo de estabilidade, é dispensada a apresentação do inciso III deste artigo.

§ 2º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, esta deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa.

§ 3º Quando a inclusão ou alteração não for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, deve ser apresentado documento que comprove o cumprimento pelo laboratório contratado das boas práticas laboratoriais.

§ 4º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório internacional, deverá ser apresentada comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou das boas práticas laboratoriais.”

“Art. 32-B A inclusão ou alteração de local de controle de qualidade poderá ser implementada imediatamente, não necessitando de protocolo e análise prévia pela Anvisa, e a documentação exigida no art. 32-A desta Resolução deverá ser anexada ao histórico de mudanças do produto (HMP).”

.....
Art. 4º A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 49, de 20 de setembro de 2011, passa a vigorar com a inclusão do seguinte capítulo:

.....
Capítulo XVII-A

DA INCLUSÃO OU ALTERAÇÃO DE LOCAL DE CONTROLE DE QUALIDADE:

"Art. 69-A A inclusão ou alteração de local de controle de qualidade para fins de liberação do lote e/ou estabilidade do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto terminado, do diluente e do adjuvante, mantendo-se inalterados teste, limites de especificação e método, com ou sem alteração de endereço, enquadra-se nas alterações de nível 1."

"Art. 69-B O requerimento de inclusão ou alteração de local de controle de qualidade deverá ser instruído com os seguintes documentos:

I - laudo analítico de pelo menos um lote analisado pelo novo local; e

II - protocolo e relatório da transferência do(s) método(s) analítico(s).

§ 1º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, esta deve possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa.

§ 2º Quando a inclusão ou alteração não for de laboratório instalado em indústria farmacêutica, deve ser apresentado documento que comprove o cumprimento pelo laboratório contratado das boas práticas laboratoriais.

§ 3º Quando a inclusão ou alteração for de laboratório internacional, deverá ser apresentada comprovação de cumprimento das Boas Práticas de Fabricação ou das boas práticas laboratoriais."

.....
Art. 5º As empresas devem apresentar as análises de ocratoxinas, fumonisinas, tricotecenos e resíduos de agrotóxicos em fitoterápicos conforme estabelecido nos §§ 4º e 6º do art. 13 e §§ 4º e 7º do art. 15 da Resolução - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, alterados pela Resolução - RDC nº 93, de 12 de julho de 2016 e pela Resolução - RDC nº 105, de 31 de agosto de 2016, e suspensos pela Resolução - RDC nº 196, de 22 de dezembro de 2017, em até no máximo 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias da data de publicação desta Resolução.

Art. 6º Ficam revogados:

I - o item 2.6.6 do Anexo III da Resolução da Diretoria Colegiada- RDC nº 26, de 30 de março de 2007;

II - o art. 12 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014;

III- o art. 16 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 38, de 18 de junho de 2014;

IV- a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 196, de 22 de dezembro de 2017.

Art. 7º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FERNANDO MENDES GARCIA NETO

[Retornar ao índice.](#)

RESOLUÇÃO - RDC Nº 04, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009

DOU DE 11/02/2009

Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 3 de fevereiro de 2009, e

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle;

considerando o art. 79, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o art. 139 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que determinam a transmissão, ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos;

considerando os dispositivos da Portaria MS nº 577, de 20 de dezembro de 1978, que estabelecem que o Brasil, na qualidade de Estado-Membro da Organização Mundial de Saúde, comunique a esse órgão a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva ao emprego de medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional;

considerando o dispositivo da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 3, de 28 de junho de 1989, que recomenda ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária a instituição e manutenção de eficiente Sistema de Farmacovigilância, que pautе o levantamento ágil da incidência de efeitos colaterais resultantes do uso de medicamentos no País;

considerando que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício, conforme previsto pelo art. 2º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990;

considerando as prioridades da Política Nacional de Medicamentos, definida pela Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que incluem ações de farmacovigilância para assegurar a promoção do uso racional de medicamentos;

considerando a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS, criou a Anvisa e estabeleceu as competências dos Estados e Municípios para o controle e fiscalização dos produtos e serviços relacionados à saúde, estabelecendo em seu art. 7º, inciso XVIII, que atribui à Anvisa a competência de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, e art. 8º, que incumbe à Anvisa regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública;

considerando a Portaria nº 696/MS, de 7 de maio de 2001, que instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos - CNMM, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa;

considerando que o Brasil foi admitido em agosto de 2001 como o 62º País-Membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde;

considerando a Resolução - RDC nº 55/2005, de 17 de maio de 2005, que dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação do recolhimento de medicamentos, em hipóteses de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia.

considerando o Boletim de Serviço, nº. 16, de 15 de março de 2007, página 7, Capítulo VII, Seção II, que instituiu a Gerência de Farmacovigilância;

considerando a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos distribuídos ou comercializados, com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários;

considerando a necessidade de dispor de informações, em seus diversos detalhamentos acerca do processo de farmacovigilância a ser desenvolvido pelos detentores de registro de medicamentos e pelos responsáveis pelos medicamentos de notificação, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Capítulo 1 - Disposições gerais

Art. 1º. Esta Resolução se aplica a todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil.

Parágrafo único: Para fins desta Resolução, o termo detentores de registro de medicamentos abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

Art. 2º. Para fins desta Resolução, entende-se como farmacovigilância as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.

§ 1º. Os efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos mencionados no caput deste artigo são denominados, nesta Resolução, eventos adversos - EA.

§ 2º. Nesta Resolução, os eventos adversos são classificados como:

- I. Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- II. Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- III. Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- IV. Interações medicamentosas;
- V. Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- VI. Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- VII. Uso abusivo de medicamentos;
- VIII. Erros de medicação, potenciais e reais;

§ 3º. Caso existam indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência danosa à saúde, os detentores de registro de medicamentos devem

proceder de acordo com a legislação vigente para o desvio da qualidade de medicamentos.

§ 4º. Os detentores de registro de medicamentos são responsáveis por registrar, acompanhar e avaliar os casos de exposição de pacientes grávidas a medicamentos, quando do seu conhecimento.

§ 5º. Os eventos adversos relacionados às pacientes grávidas devem ser notificados nas formas e nos prazos estabelecidas nesta Resolução.

Art. 3º. Os detentores de registro de medicamentos devem desenvolver ações de farmacovigilância no Brasil. Para isso, devem:

I. Designar responsável pela farmacovigilância;

II. Implantar estrutura organizacional de acordo com a complexidade das ações a serem executadas;

III. Elaborar manual de procedimento que contemple todas as ações desenvolvidas pela farmacovigilância da empresa.

a) Esse documento deverá ser assinado por um responsável pela área de farmacovigilância;

b) O documento deve estar disponível na empresa para encaminhamento de via ao SNVS, quando solicitado.

IV. Fornecer os dados relativos ao volume de produção e de vendas, bem como quaisquer outros dados referentes às notificações de seus produtos, quando solicitado pela autoridade sanitária.

V. Comunicar prévia ou simultaneamente ao SNVS qualquer informação relativa a farmacovigilância a ser divulgada publicamente.

VI. Informar em até 72 horas aos órgãos de vigilância sanitária as medidas de ação tomadas pela própria empresa em relação aos seus produtos que afetem a segurança do paciente.

§ 1º. A comunicação prevista neste artigo deve explicitar os motivos técnico-científicos que justificam as medidas adotadas.

§ 2º. Caso existam, as ações promovidas por agências regulatórias internacionais devem também ser informadas de acordo com o inciso VI deste artigo.

Capítulo 2 - Das funções e rotinas em Farmacovigilância

Art. 4º. Os detentores de registro de medicamentos devem:

I - Seguir as normas vigentes em farmacovigilância regulamentadas pelo SNVS;

II - Codificar, avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas;

III - Entrar em contato com o notificador para complementação de dados ou verificação das informações, se necessário;

IV - Encaminhar as notificações ao SNVS conforme estabelecido nesta Resolução;

V - Realizar o seguimento dos casos graves, sem desfecho clínico. Nesse caso, deve-se também encaminhar ao SNVS essa complementação, indicando que é uma notificação de seguimento;

VI - Designar profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos;

VII - Possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas;

VIII - Arquivar as notificações, sistematicamente, de forma a possibilitar sua rastreabilidade e acesso rápido às informações. Os arquivos físicos e os arquivos eletrônicos deverão ser mantidos sob responsabilidade da empresa por no mínimo 20 anos;

IX - Manter procedimento que viabilize a identificação de sinais de segurança relacionados com seus produtos;

- X - Implementar plano de minimização de risco quando solicitado pela Anvisa, podendo ser desenvolvido de forma voluntária pela própria empresa;
- XI - Produzir Relatórios Periódicos de Farmacovigilância de seus produtos;
- XII - Implementar ações de auto-inspeção em farmacovigilância;
- XIII - Implantar mecanismos para receber as notificações dos profissionais da saúde e consumidores, sempre garantindo sua confidencialidade;
- XIV - Responder os questionamentos das autoridades sanitárias necessários para a avaliação do perfil de segurança e eficácia dos medicamentos.

Capítulo 3 - Da notificação e seus prazos

Art. 5º. As notificações relacionadas à farmacovigilância, conforme descrito no artigo 2º desta Resolução, devem ser encaminhadas por meio do sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa, obedecendo aos critérios e prazos a seguir:

I - Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, todo evento adverso grave ocorrido em território nacional que envolva óbito ou risco de morte, sendo estabelecido o prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

II - Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, os demais eventos adversos graves ocorridos em território nacional, não contemplados pelo inciso I deste artigo, sendo estabelecido o prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

§ 1º. Os dados complementares referentes à evolução do caso devem ser notificados ao SNVS nos mesmos prazos definidos pelos incisos I e II, a partir de seu conhecimento;

§ 2º. Após a primeira notificação de evento adverso grave, caso não ocorra em até três meses o desfecho clínico citado no artigo 4º, inciso V, a empresa poderá encerrar o acompanhamento do caso;

§ 3º. Os detentores de registro de medicamentos devem incluir todas as notificações recebidas no Relatório Periódico de Farmacovigilância, inclusive os eventos não graves, mesmo quando ocorridos em outros países. Os prazos para encaminhamento dos relatórios estão estabelecidos no artigo 10.

§ 4º. O não cumprimento dos prazos estabelecidos referente às notificações não desobriga seu envio posterior.

Art. 6º. Com relação à origem da notificação recebida pelos detentores de registro de medicamentos, devem ser encaminhadas ao SNVS as notificações de eventos adversos relatadas por profissionais da saúde. Também poderão ser solicitadas, a qualquer momento, as notificações relatadas ao sistema de farmacovigilância da empresa por profissionais que não sejam da área de saúde e por usuários.

Capítulo 4 - Da transmissão das notificações

Art. 7º. As notificações provenientes dos detentores de registro de medicamentos relacionadas a eventos adversos devem ser encaminhadas para o sistema de informação eletrônico do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS definido pela Anvisa.

Parágrafo único. Cada empresa deve possuir um gestor do sistema eletrônico que será responsável pelas senhas de acesso.

Art. 8º. Os detentores de registro de medicamentos que desejarem encaminhar as notificações agrupadas ou mesmo individualmente, de forma a utilizarem seus próprios sistemas informatizados de farmacovigilância, deverão gerar arquivos em formato XML, compatíveis com o sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa.

Art. 9º. Para o envio dos relatórios e das notificações ao SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem utilizar como terminologia médica o Código Internacional de Doenças ? CID, 10ª edição, ou edição posterior a esta. Para os eventos adversos, devem utilizar bases de dados compatíveis com o WHO-ART (Terminologia de Reações Adversas - Organização Mundial da Saúde).

Parágrafo único. Os usuários do sistema MedDRA poderão utilizar o arquivo denominado Bridge para transferência de seus dados em formato XML para o sistema eletrônico de notificação.

Capítulo 5 - Dos relatórios periódicos de segurança

Art. 10. Os detentores de registro de medicamentos novos (nova entidade molecular) registrados a partir da publicação desta Resolução, bem como dos demais medicamentos por ocasião da renovação do registro, devem elaborar um relatório periódico de segurança, denominado Relatório Periódico de Farmacovigilância, por produto.

§ 1º. No caso dos medicamentos novos (nova entidade molecular), os detentores de registro devem peticionar para a Anvisa o sumário executivo - em português - respeitada a periodicidade e o limite de 60 dias após o término do prazo previsto nos incisos seguintes:

- I - a cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro;
- II - nos três anos seguintes ao período do inciso anterior, anualmente, até a primeira renovação.

§ 2º. Os detentores de registro de medicamentos novos (nova entidade molecular) também devem encaminhar para a Anvisa o Relatório Periódico de Farmacovigilância ao final do primeiro e segundo ano do registro do produto, respeitado o limite de até 60 dias após o término do prazo previsto neste parágrafo.

§ 3º. Na ocasião das renovações, o sumário executivo - em português - referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período deve ser encaminhado para as respectivas áreas de registro da Anvisa.

§ 4º. Os detentores de registro de medicamentos devem manter cópia do Relatório Periódico de Farmacovigilância arquivada e encaminhá-la à Anvisa, quando solicitado.

§ 5º. Poderá ser solicitado aos detentores de registro de medicamentos, se necessário, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância para períodos e prazos diferentes dos citados neste artigo.

Capítulo 6 - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco

Art. 11. A Anvisa poderá solicitar por ocasião do registro, ou a qualquer momento, o Plano de Farmacovigilância para as empresas farmacêuticas, com a descrição das ações da rotina ou descrição de ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos.

Art. 12. Poderá ser exigido por ocasião do registro, ou a qualquer momento, para qualquer medicamento, de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância, um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitam de ações adicionais. Nesse Plano a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.

§ 1º. O PMR a que se refere este artigo tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro;

§ 2º. Além da rotina em farmacovigilância, o PMR deve apresentar uma proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos para a avaliação dos pontos críticos relacionados à segurança do medicamento.

Capítulo 7 - Da inspeção em farmacovigilância

Art. 13 Sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos poderão ser submetidos a inspeção em farmacovigilância pelo SNVS.

Art. 14. As inspeções em farmacovigilância terão como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas, e poderão ser executadas de forma programada ou esporádica.

Art. 15. As inspeções em farmacovigilância serão baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais.

Art. 16. Além das inspeções em farmacovigilância pelo SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem realizar, no mínimo uma vez por ano, uma auto-inspeção em relação às ações de farmacovigilância, mantendo em seu poder o registro da auto-inspeção com a descrição das ações corretivas necessárias.

§ 1º. As empresas devem possuir documento de registro das auto-inspeções realizadas. Os resultados dessas auto-inspeções e suas ações corretivas devem fazer parte de um processo de melhoria.

§ 2º. As empresas devem possuir Procedimentos Operacionais Padrão para a condução de suas auto-inspeções.

§ 3º. As auto-inspeções devem ser registradas em documentos a serem mantidos por no mínimo três anos.

§ 4º. Poderão ser exigidos na inspeção realizada pelo SNVS quaisquer documentos relacionados ao sistema de farmacovigilância da empresa e a esta Resolução.

Capítulo 8 - Dos estudos fase IV, pós-registro

Art. 17. As empresas e instituições responsáveis pela realização de pesquisas clínicas executadas no

período pós-registro, consideradas estudos Fase IV, devem encaminhar para a área de pesquisa clínica, pelo sistema eletrônico de notificação do SNVS, as notificações de eventos adversos graves, ocorridas em território nacional, o mais breve possível, em até 15 dias corridos, a partir da data do conhecimento do evento adverso pelo patrocinador do estudo.

Capítulo 9 - Disposições finais

Art. 18. A Anvisa publicará guias técnicos específicos de orientação e complementação desta Resolução, para a correta execução.

Art. 19. Caberá à Gerência de Farmacovigilância/Nuvig, no âmbito de suas competências, a adoção de medidas ou procedimentos para os casos não previstos nesta Resolução.

Art. 20. Sem prejuízo de outras cominações legais, inclusive penais, de que sejam passíveis os responsáveis técnicos e legais, a empresa responderá administrativa e civilmente por infração sanitária resultante da inobservância desta Resolução e demais normas complementares, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 21. Fica estabelecido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias para os detentores de registro de medicamentos se adequarem a esta Resolução.

Art. 22. Fica estabelecido o prazo de 180 dias a contar da publicação desta Resolução para que a Anvisa disponibilize as ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento das determinações previstas nesta Resolução.

Art. 23. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015

Dispõe sobre o Regulamento para realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

A **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II e § 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da Anvisa, de 11 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 2009, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 05 de fevereiro de 2015 adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Capítulo I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Do Objetivo

Art. 1º Esta Resolução tem o objetivo de definir os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa.

Seção II

Da Abrangência

Art. 2º Esta Resolução é aplicável a todos os ensaios clínicos com medicamentos que terão todo ou parte de seu desenvolvimento clínico no Brasil para fins de registro.

Parágrafo único. Ensaios clínicos com medicamentos registrados no Brasil devem seguir todas as disposições desta Resolução quando fornecerem subsídios para:

I- nova indicação terapêutica;

II- nova via de administração;

III- nova concentração;

IV- nova forma farmacêutica;

V- ampliação de uso;

VI- nova posologia;

VII - novas associações; ou

VIII- qualquer alteração pós-registro que requeira dados clínicos, incluindo renovação de registro.

Art. 3º Os ensaios clínicos pós-comercialização (fase IV) não são objeto primário desta norma estando sujeitos apenas à Notificação de Ensaio Clínico, devendo ser iniciados somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

I- excetuam-se do disposto no caput, os ensaios clínicos fase IV envolvendo vacinas e ensaios que objetivem avaliar a eficácia e a segurança para fins de registro ou renovação, os quais são considerados como ensaios clínicos fase III;

II- nos casos de ensaios clínicos fase IV cujo medicamento já possua um Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovado na Anvisa, a petição de Notificação deve ser vinculada ao DDCM;

III- ensaios clínicos fase IV e observacionais que não fazem parte de um DDCM previamente aprovado e que envolvam procedimentos de importação ou exportação, estarão sujeitos à Notificação de Ensaio Clínico e emissão de um Comunicado Especial Específico (CEE) em até 30 (trinta) dias corridos, a partir da data de recebimento da notificação pela Anvisa,

IV- a Notificação de Ensaio Clínico deve ser composta pelos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform/ World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE); e

e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

Art. 4º Esta Resolução não é aplicável a estudos de bioequivalência e biodisponibilidade relativa, ensaio clínico com cosméticos, com produtos para saúde, com alimentos, com terapia gênica e células-tronco, devendo estes seguir regulamentações específicas.

Art. 5º A Anvisa poderá emitir orientações sobre a aplicabilidade desta Resolução para casos não previstos de ensaios clínicos com medicamentos. Seção III Das Definições.

Art. 6º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I- Auditoria - análise sistemática e independente das atividades e documentos relativos ao estudo para determinar se as atividades avaliadas foram desempenhadas e os dados registrados, analisados e relatados com precisão ao cumprir o protocolo, os procedimentos operacionais padrão definidos pelo patrocinador, as Boas Práticas Clínicas (BPC) e as exigências regulatórias aplicáveis;

II- Boas Práticas Clínicas (BPC) - padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6);

III- Boas Práticas de Fabricação (BPF) - parte da Garantia da Qualidade que assegura que os produtos são consistentemente produzidos e controlados, com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido pelo registro;

IV- Boas Práticas de Laboratório (BPL) - sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não clínicos relacionados à saúde e à segurança ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados;

V- Brochura do Investigador - compilado de dados clínicos e não clínicos sobre o(s) medicamento(s) experimental (ais), que tenham relevância para o seu estudo em seres humanos;

VI- Centro de Ensaios Clínicos - organização pública ou privada, legitimamente constituída, devidamente cadastrada no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), na qual são realizados ensaios clínicos;

VII- Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos;

VIII- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança - comitê independente, constituído para o monitoramento de dados específicos de segurança coletados de um ou mais ensaios clínicos em intervalos definidos. Recomenda ao patrocinador se um estudo deve ser continuado, modificado ou interrompido;

IX- Comunicado Especial (CE) - documento de caráter autorizador, emitido pela Anvisa, após análise e aprovação do DDCM, podendo ser utilizado nas solicitações de importação ou exportação para um ensaio clínico;

X- Comunicado Especial Específico (CEE) - documento, emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico sujeito ao regime de notificação ou para um ensaio clínico sujeito ao descrito no Capítulo X (Das Disposições Transitórias) dessa norma;

XI- Conhecimento de carga - documento emitido, na data de embarque do bem ou produto, pelo transportador ou consolidador, constitutivo do contrato de transporte internacional e prova da disposição do bem ou produto para o importador;

XII- Data de Início do Ensaio Clínico - corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no mundo;

XIII- Data de Início do Ensaio Clínico no Brasil – corresponde à data da inclusão do primeiro participante de ensaio clínico no Brasil;

XIV- Data de Término do Ensaio Clínico - corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no mundo ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XV- Data de Término do Ensaio Clínico no Brasil – corresponde à data da última visita do último participante de ensaio clínico no Brasil ou outra definição do patrocinador, determinada expressamente, no protocolo específico de ensaio clínico;

XVI- Desvio de protocolo de ensaio clínico - qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na

integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico;

XVII- Documento de delegação de responsabilidade de importação - documento emitido pelo patrocinador da pesquisa, onde consta a indicação do importador autorizado e as responsabilidades referentes ao transporte e desembaraço da mercadoria importada;

XVIII- Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM): Documento emitido pela Anvisa, necessário para a solicitação de importação ou exportação para um ensaio clínico, nos casos de não manifestação sobre o DDCM;

XIX- Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações pósregistro do referido produto;

XX- Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico – compilado de documentos a ser submetido à Anvisa com a finalidade de se obter informações referentes aos ensaios clínicos, a serem conduzidos no Brasil, que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental;

XXI- Emenda ao protocolo de ensaio clínico – qualquer proposta de modificação em um protocolo de ensaio clínico original, apresentada sempre com a justificativa que a motivou, podendo tal emenda ser substancial ou não;

XII- Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

XXIII- Evento Adverso (EA) - qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal ao tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não;

XXIV- Evento Adverso Grave - aquele que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidade persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;
- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.

XXV- Evento Adverso Inesperado - evento não descrito como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula.

XXVI- Formulário de Relato de Caso - documento impresso, óptico ou eletrônico destinado a registrar todas as informações sobre cada participante do ensaio clínico que, de acordo com o protocolo de ensaio clínico, devem ser relatadas ao patrocinador;

XXVII- Inspeção - O ato por parte de uma autoridade regulatória de conduzir uma revisão oficial dos documentos, das instalações, dos registros e de quaisquer outros recursos considerados pela autoridade como relativos ao ensaio clínico e que podem estar localizados onde o ensaio é conduzido, nas instalações do patrocinador, da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) ou em outros locais que a autoridade regulatória considerar apropriados;

XXVIII- Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - qualquer substância introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada em um paciente, atua como ingrediente ativo. Tais substâncias podem exercer atividade farmacológica ou outro efeito direto no diagnóstico, cura, tratamento ou prevenção de uma doença, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano;

XXIX- Investigador - pessoa responsável pela condução de um ensaio clínico no local em que o ensaio é conduzido. Se o estudo for conduzido por um grupo de pessoas, o investigador é o líder do grupo e será chamado de investigador principal;

XXX- Investigador-Patrocinador - pessoa física responsável pela condução e coordenação de ensaios clínicos, isoladamente ou em um grupo, realizados mediante a sua direção imediata de forma independente, desenvolvidos com recursos financeiros e materiais próprios do investigador, de entidades nacionais ou internacionais de fomento à pesquisa, de entidades privadas e outras entidades sem fins lucrativos;

XXXI-Medicamento experimental - produto farmacêutico em teste, objeto do DDCM, a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro;

XXXII- Monitoria - ato de rever continuamente o processo de um ensaio clínico e certificar-se de que é conduzido, registrado e relatado de acordo com o protocolo, os procedimentos operacionais padrão, as BPC e as exigências regulatórias aplicáveis;

XXXIII- Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) - toda empresa regularmente instalada em território nacional contratada pelo patrocinador ou pelo investigador-patrocinador, que assuma parcial ou totalmente, junto à Anvisa, as atribuições do patrocinador;

XXXIV- Patrocinador - pessoa, empresa, instituição ou organização responsável por iniciar, administrar, controlar e/ou financiar um estudo clínico;

XXXV- Placebo - formulação sem efeito farmacológico, administrada ao participante do ensaio clínico com a finalidade de mascaramento ou de ser comparador;

XXXVI- Produto sob investigação - medicamento experimental, placebo, comparador ativo ou qualquer outro produto a ser utilizado no ensaio clínico;

XXXVII- Protocolo de Ensaio Clínico - documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do ensaio. Provê também o contexto e a fundamentação do ensaio clínico;

XXXVIII- Relatório anual - documento de periodicidade anual contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em centros do Brasil, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

XXXIX- Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental - relatório periódico harmonizado contendo informações de segurança e desenvolvimento de um medicamento experimental;

XL- Relatório final - documento contendo informações específicas sobre a condução de um determinado ensaio clínico em todos os centros participantes do estudo, de acordo com o protocolo clínico e as BPC;

XLI- Substância ativa - é a substância com efeito farmacológico para atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de determinado produto biológico;

XLII- Violação de protocolo de ensaio clínico - desvio de protocolo de ensaio clínico que possa afetar a qualidade dos dados, que comprometa a integridade do estudo ou que possa afetar a segurança ou os direitos dos participantes do ensaio clínico;

Capítulo II

DAS RESPONSABILIDADES.

Art. 7º As responsabilidades relacionadas neste capítulo abrangem aquelas definidas nas Boas Práticas Clínicas, sem prejuízo das demais responsabilizações éticas e legais. Seção I Das Responsabilidades do Patrocinador.

Art. 8º O patrocinador é responsável pelas informações necessárias para a correta execução do DDCM, pela seleção de investigadores e centros qualificados, garantindo, assim, que os ensaios clínicos sejam conduzidos de acordo com os protocolos e as BPC.

Art. 9º O patrocinador deve utilizar profissionais qualificados para supervisionar a condução geral dos ensaios clínicos, gerenciar os dados, conduzir a análise estatística e preparar os relatórios.

Art. 10. O patrocinador deve assegurar que a garantia de qualidade e controle de qualidade sejam implementados em todas as áreas das instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 11. O patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo, físico ou digital, por um período de 5 (cinco) anos após a última aprovação de uma solicitação de registro no Brasil.

Parágrafo único. Em caso de descontinuação do desenvolvimento clínico ou de sua conclusão não seguida de pedido de registro, o patrocinador deve manter os dados do ensaio clínico em arquivo físico ou digital, por pelo menos 2 (dois) anos após a descontinuação do desenvolvimento clínico ou conclusão formal deste desenvolvimento.

Art. 12. O patrocinador é responsável por todas as despesas relacionadas com procedimentos e exames, especialmente aquelas de diagnóstico, tratamento e internação do participante do ensaio clínico, e outras ações necessárias para a resolução de eventos adversos relativos ao ensaio clínico.

Art. 13. O patrocinador deve assegurar que os dados obtidos sobre segurança e eficácia do medicamento experimental são suficientes para apoiar a exposição humana pela via de administração proposta, pela dosagem escolhida, pela duração do tratamento proposto e na população a ser estudada.

Art. 14. O patrocinador deve assegurar que o medicamento experimental, medicamento comparador modificado e placebo, quando utilizados, sejam fabricados de acordo com BPF e sejam codificados e rotulados de forma a proteger o mascaramento, se aplicável, e os caracterize como produtos sob investigação clínica.

Parágrafo único. Em estudos que utilizam comparadores ativos, o patrocinador deve utilizar aqueles fabricados de acordo com as BPF.

Art. 15. O patrocinador é responsável por importar o quantitativo necessário para execução do ensaio clínico.

Art. 16. O patrocinador é responsável por distribuir o(s) produto(s) sob investigação apenas às instituições informadas no formulário de apresentação de Ensaio Clínico contido no Dossiê Específico para cada Ensaio Clínico e autorizadas pelos Comitês de Ética em Pesquisa.

Art. 17. O patrocinador é responsável pela destinação final dos medicamentos e produtos que não foram utilizados no ensaio clínico.

Art. 18. O patrocinador deve garantir a monitoria e a auditoria adequadas dos ensaios clínicos.

Art. 19. O patrocinador deve informar imediatamente os envolvidos no ensaio, quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo.

Art. 20. O patrocinador pode transferir suas funções para uma ORPC.

§1º A transferência de que trata o caput não afasta a responsabilidade definitiva do patrocinador pela qualidade e integridade do ensaio clínico, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, sem qualquer ônus para o participante.

Art. 25. O investigador deve informar prontamente os participantes do ensaio clínico quando este for finalizado prematuramente ou suspenso por qualquer motivo, além de assegurar terapia apropriada e acompanhamento aos participantes.

Art. 26. O investigador é responsável por utilizar os produtos sob investigação somente no âmbito do ensaio clínico e armazená-los conforme especificação do patrocinador e em consonância com as exigências regulatórias aplicáveis. Seção III Das Responsabilidades do Investigador-Patrocinador.

Art. 27. No caso de ensaio clínico desenvolvido por investigador-patrocinador, a instituição com a qual ele tenha vínculo será o patrocinador primário.

§1º O patrocinador primário pode delegar responsabilidades ao investigador, que será responsável pela condução do ensaio clínico na instituição, e, nesse caso, o investigador-patrocinador será o patrocinador secundário.

§2º Em caso de delegação de responsabilidades e atividades, um documento escrito deve ser firmado entre as partes.

§3º O patrocinador primário não pode delegar atividades de garantia da qualidade, auditorias e monitoria dos ensaios clínicos ao investigadorpatrocinador, mas pode delegá-las a uma ORPC.

§4º O patrocinador primário deve apresentar estrutura própria ou terceirizada com, no mínimo, as seguintes unidades:

I - gerenciamento de eventos adversos;

II - gerenciamento do projeto;

III - gerenciamento dos dados;

IV - treinamento;

V - tecnologia da informação;

VI - garantia da qualidade e;

VII - monitoria.

§5º A instituição referida no caput deve ser aquela na qual o ensaio clínico será realizado.

§6º As responsabilidades relacionadas neste artigo não excluem o disposto nas Seções I e II deste capítulo sobre responsabilidades do patrocinador e investigador.

Art. 28. No caso de doação de medicamentos já registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador será o patrocinador se houver acordo de transferência ou propriedade dos dados obtidos na pesquisa para o doador.

Art. 29. No caso de doação de medicamentos não registrados no Brasil para realização de ensaio clínico, o doador compartilha das responsabilidades de patrocinador. Seção IV Da Estrutura do Centro de Ensaio Clínico.

Art. 30. O centro de ensaio clínico deve possuir instalações adequadas à condução do protocolo, no tocante à estrutura física, equipamentos, instrumentos e recursos humanos, e serem também condizentes à população do ensaio clínico, a exemplo de idosos, crianças, pessoas com necessidades especiais, entre outros.

Art. 31. A direção da instituição deve ser notificada sobre a condução do ensaio clínico.

Capítulo III

Dos requisitos para submissão do dossiê de desenvolvimento clínico de medicamento (DDCM).

Art. 32. A documentação apresentada no DDCM deve garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico, a qualidade do medicamento experimental e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento, para que estes permitam uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento.

Art. 33. O DDCM pode ser apresentado à Anvisa em qualquer estágio do desenvolvimento clínico do medicamento, para uma ou mais fases de ensaios clínicos. Seção I Dos Requisitos Gerais para a Solicitação.

Art. 34. O patrocinador deve submeter um DDCM à Anvisa somente no caso em que pretenda realizar ensaios clínicos com medicamentos em território nacional. Parágrafo único. Para fins de análise do DDCM, deve ser protocolizado pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico a ser realizado no Brasil.

Art. 35. Será emitido um único Comunicado Especial (CE) por DDCM mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil. Parágrafo único. Apenas os ensaios clínicos listados no CE poderão ser iniciados no país respeitando as demais aprovações éticas.

Art. 36. Após o recebimento do DDCM, a Anvisa o avaliará em até 90 (noventa) dias corridos.

§1º Caso não haja manifestação da Anvisa em até 90 (noventa) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado após as aprovações éticas pertinentes.

§2º Nos casos de não manifestação, a Anvisa emitirá um Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser apresentado no local do desembarço, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico.

§3º Excetuam-se do disposto no caput e no §1º, as submissões de desenvolvimento clínico que se enquadrem em pelo menos uma das seguintes situações: desenvolvimento nacional, desenvolvimento clínico de produtos biológicos - incluindo vacinas – e desenvolvimento clínico em fase I ou fase II. Para estes casos, a área técnica avaliará o DDCM em até 180 (cento e oitenta) dias corridos após o recebimento do DDCM pela Anvisa e o estudo clínico somente poderá ser iniciado após aprovação da Anvisa.

Art. 37. O DDCM pode ser submetido pelo patrocinador III - plano de Desenvolvimento do Medicamento contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

- a) IFA ou substância ativa;
- b) categoria de medicamento (sintético, biológico, fitoterápico ou radiofármaco);
- c) classe terapêutica;
- d) via de administração;
- e) mecanismo de ação;
- f) indicações a serem estudadas;
- g) objetivos gerais e a duração planejada para o desenvolvimento clínico; e
- h) informações sobre fase, desenho, desfechos, comparadores, objetivos, população a ser estudada, hipótese(s), número estimado de participantes e planejamento estatístico para cada ensaio clínico planejado.

IV - brochura do Investigador contendo uma descrição dos seguintes tópicos:

- a) medicamento experimental;
- b) formulação;
- c) efeitos farmacológicos e toxicológicos do medicamento experimental em animais e em seres humanos, quando aplicável;
- d) informações de segurança e eficácia em humanos obtidos a partir de ensaios clínicos já realizados; e
- e) possíveis riscos e eventos adversos relacionados ao medicamento experimental, baseados em experiências anteriores, bem como precauções ou acompanhamentos especiais a serem seguidos durante o desenvolvimento.

V - um resumo sobre os aspectos de segurança baseados na experiência prévia em seres humanos com o medicamento experimental (por exemplo, programas de acesso expandido e uso compassivo), bem como a experiência pós-comercialização em outros países, se aplicável;

VI- informações a respeito da interrupção do desenvolvimento ou retirada do mercado do medicamento experimental de qualquer país, por motivos de segurança ou falha na eficácia, se aplicável. Os países onde houve a descontinuidade do acesso devem ser identificados, bem como os motivos para a interrupção/retirada do produto;

VII - dossiê do Medicamento Experimental contendo os seguintes documentos:

a) descrição do IFA ou substância ativa, incluindo:

1. características físico-químicas, organolépticas e biológicas;
2. nome e endereço do fabricante;
3. método geral de obtenção;
4. metodologia analítica validada e limites aceitáveis para garantir identidade, qualidade e pureza; e
5. resultados de estudos de estabilidade.

b) descrição do medicamento experimental, incluindo:

1. lista de todos os componentes ativos e inativos com suas respectivas funções, inclusive aqueles que não estejam presentes no medicamento acabado;
2. composição quantitativa;
3. descrição geral do processo de fabricação e embalagem com informações sobre a capacidade dos equipamentos;
4. a metodologia analítica e os limites aceitáveis para garantir a identidade; e
5. resultados de estudos de estabilidade que assegurem a utilização do medicamento experimental nos ensaios clínicos planejados.

c) descrição do placebo, quando aplicável, incluindo:

1. composição;
2. características organolépticas;
3. processo de fabricação; e
4. controles analíticos.

d) descrição do medicamento comparador quando este for modificado para a realização do ensaio clínico, incluindo informações que assegurem a manutenção das características originais do medicamento;

e) documentação referente ao controle de transmissibilidade de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), segundo as normas sanitárias vigentes ou justificativas da isenção deste documento;

f) modelo de rótulo(s) do(s) produto(s) sob investigação;

g) análise crítica de estudos farmacológicos e toxicológicos não clínicos que garantam segurança para realização do desenvolvimento clínico proposto e informações sobre os locais de condução destes estudos, bem como onde seus registros estão disponíveis para consulta, incluindo uma declaração de que cada estudo foi realizado em conformidade com as BPL ou justificativa de ausência. Descrição dos riscos conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em estudos toxicológicos em modelos animais ou testes in vitro já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;

h) análise crítica de ensaios clínicos já realizados, se aplicável, incluindo o embasamento de eficácia e segurança. Descrição dos riscos já conhecidos a respeito do medicamento experimental baseado em ensaios clínicos já realizados ou classe terapêutica estudada; avaliação de risco/benefício relacionada ao plano de desenvolvimento;

i) no caso do medicamento experimental já possuir registro no Brasil, somente as informações que subsidiem as alterações pós-registro propostas devem ser submetidas no DDCM;

j) nos casos em que um investigador-patrocinador desejar realizar um ensaio clínico com um medicamento que já possui um DDCM aprovado pela Anvisa, este poderá utilizar as informações já enviadas pelo detentor do DDCM inicial, caso este o autorize, sem a necessidade de ressubmissão de toda a documentação. Quando não for apresentada uma autorização do detentor inicial, o investigador patrocinador deverá submeter à Anvisa toda a informação por meio de literatura atualizada e indexada que dê suporte ao racional de desenvolvimento proposto;

VIII - dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil. Esses dossiês devem ser protocolizados na forma de processos individuais, para cada ensaio clínico. Cada processo deve ser vinculado ao DDCM e submetido pelo patrocinador ou por ORPC. O dossiê deve ser composto dos seguintes documentos:

a) formulário de apresentação de ensaio clínico devidamente preenchido, disponível no sítio eletrônico da Anvisa;

b) comprovante de pagamento, ou de isenção, da Taxa de Fiscalização de Vigilância Sanitária, mediante Guia de Recolhimento da União (GRU);

c) protocolo de ensaio clínico de acordo com as BPC;

d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhecidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE); e

e) parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

Art. 39. Toda documentação protocolizada manualmente, incluindo cumprimento de exigências, deve estar acompanhada de uma cópia em mídia eletrônica (arquivo pdf ou word).

§1º Os documentos eletrônicos devem permitir busca textual.

§2º A submissão de mídia eletrônica se aplica até a adoção pela Anvisa de ferramentas de tecnologia da informação que permitam a submissão eletrônica dos documentos solicitados.

Art. 40. Formulários de data de início e término do ensaio clínico no Brasil deverão ser protocolizados na forma de petição secundária ao processo do dossiê de ensaio clínico correspondente, em até 30 (trinta) dias corridos após cada data de início e término.

Art. 41. A Anvisa poderá, a qualquer momento, solicitar outras informações que julgar necessárias para avaliação e monitoramento do desenvolvimento clínico.

Capítulo IV

DAS MODIFICAÇÕES SUBSTANCIAIS AO DDCM.

Art. 42. As modificações substanciais ao DDCM devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36. Parágrafo único. As modificações ao DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo de DDCM ao qual está vinculada.

Art. 43. Para efeito desta Resolução, as modificações substanciais consistem em:

I - inclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) não previsto(s) ou diferente(s) daquele(s) previamente estabelecido(s) no plano inicial de desenvolvimento;

II - exclusão de protocolo(s) de ensaio(s) clínico(s) ou,

III - alterações que potencialmente geram impacto na qualidade ou segurança do medicamento experimental, comparador ativo ou placebo.

Art. 44. As modificações ao DDCM oriundas de recomendações ou alertas emitidos por autoridades sanitárias deverão ser notificadas antes de serem implementadas e poderão ser executadas, independente da manifestação prévia da Anvisa.

Art. 45. As modificações ao DDCM não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Capítulo V

DAS EMENDAS AO PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO.

Art. 46. Todas as emendas a um protocolo de ensaio clínico devem ser apresentadas à Anvisa, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Parágrafo único. Qualquer emenda deve ser implementada somente após a obtenção das aprovações éticas de acordo com a legislação vigente.

Art. 47. As emendas substanciais a protocolos de ensaios clínicos devem ser protocolizadas e aguardar manifestação da Anvisa antes de sua implementação, respeitando os prazos estabelecidos no Art. 36.

§1º As emendas substanciais devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo de ensaio clínico ao qual está vinculada.

§2º A petição das emendas substanciais deve conter o novo protocolo e o Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) emitido para o primeiro centro de ensaio clínico a encaminhar o protocolo para análise pelo CEP.

§3º Excetuam-se do disposto no caput as emendas que visam eliminar riscos imediatos à segurança dos participantes do ensaio clínico. Estas poderão ser implementadas e notificadas à Anvisa imediatamente.

Art. 48. Para efeito desta Resolução, uma emenda será considerada substancial quando pelo menos um dos critérios a seguir for atendido:

I- alteração no protocolo de ensaio clínico que interfira na segurança ou na integridade física ou mental dos participantes;

II- alteração no valor científico do protocolo de ensaio clínico.

Art. 49. As emendas ao protocolo de ensaio clínico não consideradas substanciais devem ser apresentadas à Anvisa como parte do relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico.

Capítulo VI

DAS SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS.

Art. 50. O patrocinador pode cancelar ou suspender um DDCM ou ensaio clínico a qualquer momento, desde que encaminhadas as devidas justificativas técnico-científicas, bem como um plano de acompanhamento dos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s) já iniciado(s).

§1º Uma vez cancelado um DDCM, nenhum ensaio clínico, relacionado a ele, poderá ser continuado no País.

§2º Caso um DDCM ou ensaio clínico seja cancelado por motivos de segurança, o patrocinador deve justificar técnica e cientificamente as razões para o cancelamento e apresentar as medidas para minimização/mitigação de risco aos participantes do(s) ensaio(s) clínico(s).

§3º As suspensões e cancelamentos de ensaio clínico ou de DDCM devem ser submetidas à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao respectivo processo.

Art. 51. O patrocinador deve notificar à Anvisa sobre a decisão de suspender ou cancelar um ensaio clínico ou DDCM. Após decisão de suspensão ou cancelamento, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos.

Art. 52. Nos casos de suspensão temporária do ensaio clínico ou DDCM como medida imediata de segurança, o patrocinador deve notificar à Anvisa no prazo de 7 (sete) dias corridos a contar da data de suspensão, justificando os motivos. Parágrafo único. As razões, a abrangência, a interrupção do tratamento e a suspensão do recrutamento de participantes devem estar explicadas com clareza na notificação de suspensão temporária.

Art. 53. As solicitações de reativação de protocolos de ensaios clínicos ou DDCM suspensos devem ser encaminhadas à Anvisa acompanhadas das devidas justificativas para que o(s) ensaio(s)

possa(m) ser reiniciado(s). Parágrafo único. O(s) ensaio(s) clínico(s) ou DDCM poderá(ão) ser reiniciado(s) somente após aprovação pela Anvisa.

Art. 54. A Anvisa poderá, a qualquer momento, cancelar ou suspender o DDCM ou qualquer ensaio clínico vinculado, se julgar que as condições de aprovação não foram atendidas ou se houver relatos de segurança ou eficácia que afetem significativamente os participantes do ensaio clínico ou afetem a validade científica de dados obtidos, informando os motivos ao patrocinador.

Capítulo VII

DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS

Seção I

Do Monitoramento de Eventos Adversos

Art. 55. O patrocinador deve monitorar todos os eventos adversos, inclusive os eventos adversos não graves, durante o desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 56. O patrocinador ou Comitê Independente de Monitoramento de Segurança deve coletar e avaliar sistematicamente dados agregados de eventos adversos ocorridos no ensaio clínico, submetendo os resultados desta avaliação à Anvisa no relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 57. O patrocinador deve estabelecer um plano de monitoramento para detecção de eventos adversos tardios, justificando o período proposto. Parágrafo único. No caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho. Subseção I Das Medidas Imediatas.

Art. 58. No caso de evento adverso grave ocorrido durante a condução do ensaio clínico em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, o patrocinador e o investigador devem adotar medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente.

Parágrafo único. No caso de evento adverso grave a ser notificado, será necessário informar quais medidas foram adotadas, o plano de ação na ocorrência de novos eventos de mesma natureza, dados do local onde houve o atendimento, juntamente com outros dados requisitados no formulário para notificação, especialmente aqueles que possibilitem a rastreabilidade do evento e do participante acometido.

Art. 59. A notificação de eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, independe da submissão de Brochura do Investigador, emendas, relatórios ou término precoce do ensaio clínico.

Art. 60. O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à Anvisa pelo patrocinador.

Parágrafo único. Nos casos em que não haja constituição de Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança devem ser apresentadas justificativas. Subseção II Da Comunicação de Eventos Adversos pelo Investigador.

Art. 61. O investigador deve comunicar a ocorrência de todos os eventos adversos ao patrocinador, devendo fornecer qualquer informação requisitada e manifestar sua opinião em relação à causalidade entre o evento adverso e o produto sob investigação.

Parágrafo único. Os eventos adversos ou anormalidades em resultados de exames laboratoriais que afetem a segurança dos participantes devem ser relatados ao patrocinador de acordo com as BPC e o protocolo.

Art. 62. Todos os eventos adversos devem ser tratados e os participantes acometidos acompanhados pelo investigador principal e sua equipe até sua resolução ou estabilização. Subseção III Da Notificação de Eventos Adversos pelo Patrocinador

Art. 63. O patrocinador deve notificar à Anvisa, por meio de formulário eletrônico específico, os eventos adversos graves inesperados ocorridos no território nacional, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao produto sob investigação.

Parágrafo único. O patrocinador deve manter todos os registros detalhados dos eventos adversos relatados pelos investigadores. A Anvisa poderá solicitar tais registros a qualquer momento.

Art. 64. O patrocinador deve informar aos investigadores envolvidos no ensaio clínico sobre os eventos adversos graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida, e adotar os procedimentos para atualização da brochura do investigador, além de reavaliar os riscos e benefícios para os participantes. Subseção IV Dos Prazos.

Art. 65. O investigador deve informar ao patrocinador sobre os eventos adversos graves no prazo de até 24 (vinte e quatro) horas a contar da data de conhecimento do evento.

Art. 66. O patrocinador deve garantir que todas as informações relevantes sobre eventos adversos citados no Art. 63 que sejam fatais ou que ameacem a vida sejam documentados e notificados à Anvisa, por meio de formulário eletrônico, em no máximo 7 (sete) dias corridos a contar da data de conhecimento do caso pelo patrocinador.

Parágrafo único. As informações complementares sobre o acompanhamento dos eventos adversos mencionados no caput devem ser incluídas no formulário em até 8 (oito) dias corridos a contar da data de notificação.

Art. 67. Todos os outros eventos adversos que sejam graves inesperados, cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação aos produtos sob investigação devem ser notificados à Anvisa em até 15 (quinze) dias corridos a contar do conhecimento do caso pelo patrocinador.

Seção II

Dos Relatórios de Acompanhamento

Subseção I

Dos Relatórios de Acompanhamento de Protocolos de Ensaio Clínicos

Art. 68. O patrocinador deve enviar à Anvisa relatórios anuais de acompanhamento contendo as seguintes informações, exclusivamente de centros brasileiros, de forma tabulada, para cada protocolo de ensaio clínico:

I- título do ensaio clínico;

II- código do protocolo;

III- status de recrutamento de participantes do ensaio clínico;

IV- discriminação do número de participantes recrutados por centro;

V- número e descrição dos desvios e das violações de protocolo por centro; e

VI- descrição de todos os eventos adversos ocorridos por centro no período avaliado, identificando os participantes do ensaio clínico com os códigos utilizados no Formulário de Relato de Caso adotado no protocolo de ensaio clínico.

§1º O relatório anual de acompanhamento de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§2º O relatório anual deve ser protocolizado no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de início do ensaio clínico no Brasil.

Art. 69. Após a conclusão das atividades de um ensaio clínico em todos os países participantes, por quaisquer razões, o patrocinador deverá submeter à Anvisa um relatório final contendo, minimamente, as seguintes informações:

I- título do ensaio clínico;

II- código do protocolo;

III- discriminação do número de participantes recrutados e retirados do ensaio clínico;

IV- descrição de pacientes incluídos em cada análise estatística e daqueles que foram excluídos da análise de eficácia;

V- descrição demográfica de participantes recrutados no ensaio clínico;

VI- análise estatística;

VII- número e descrição dos desvios e violações ao protocolo;

VIII- relação de todos os eventos adversos e anormalidades laboratoriais com avaliação de causalidade ocorridas por participantes;

IX- os resultados obtidos na mensuração dos desfechos para cada participante do ensaio clínico; e

X- racional para o término prematuro do desenvolvimento no Brasil ou no mundo, quando aplicável.

§1º O relatório final de protocolo de ensaio clínico deve ser submetido à Anvisa na forma de petição secundária anexada ao processo do respectivo protocolo ao qual está vinculado.

§2º O relatório final deve ser protocolizado em até 12 (doze) meses da data de término do ensaio clínico. Subseção II Do Relatório de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Art. 70. O patrocinador deve enviar anualmente à Anvisa relatórios de atualização de segurança do desenvolvimento do medicamento experimental.

Parágrafo único. Os relatórios anuais devem ser protocolizados no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos tendo como referência de anualidade a data de aprovação do DDCM pela Anvisa ou a data determinada no desenvolvimento internacional.

Capítulo VIII DAS INSPEÇÕES

Seção I

Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas Clínicas

Art. 71. Com o objetivo de garantir a proteção dos direitos, segurança e bemestar dos participantes do ensaio clínico, bem como a precisão e confiabilidade dos dados a serem obtidos ou submetidos para o registro sanitário, a Anvisa poderá realizar inspeções em BPC nos centros de ensaios clínicos, patrocinador, ORPC, laboratórios e em outras instituições envolvidas no desenvolvimento do medicamento experimental para verificar o grau de adesão à legislação brasileira vigente e o cumprimento das BPC, além de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e ao Estado.

§1º As inspeções em BPC seguirão as diretrizes harmonizadas no Documento das Américas, Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6) e em normas específicas de inspeção em BPC publicadas pela Anvisa.

§2º Dependendo do resultado da inspeção em BPC a Anvisa poderá determinar:

I- a interrupção temporária do ensaio clínico;

II- o cancelamento definitivo do ensaio clínico no centro em questão;

III- o cancelamento definitivo do ensaio clínico em todos os centros no Brasil; ou

IV- a invalidação dos dados provenientes dos centros e ensaios clínicos que não estão em conformidade com as BPC.

Seção II

Das Inspeções para Verificar o Cumprimento de Boas Práticas De Fabricação de Produtos sob Investigação

Art. 72. A Anvisa poderá realizar inspeções em BPF do medicamento experimental ou produto sob investigação produzido ou modificado pelo patrocinador a fim de verificar as informações químicas, de produção e de controle de qualidade informados no DDCM e se o medicamento é suficientemente seguro para permitir a administração aos participantes do ensaio clínico.

Capítulo IX DA IMPORTAÇÃO.

Art. 73. A importação dos produtos sob investigação para uso exclusivo em ensaio clínico deve submeter-se somente à fiscalização pela autoridade sanitária em exercício no local do desembarço. Parágrafo único. Excetuam-se dessa situação os produtos sob investigação sujeitos ao controle especial que além da fiscalização no local de desembarço devem ter autorização prévia de embarque pela área técnica responsável na Anvisa.

Art. 74. Os seguintes documentos devem ser apresentados após a chegada do produto sob investigação no território nacional:

I - cópia do Comunicado Especial (CE), Comunicado Especial Específico (CEE) ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) emitido pela área técnica competente da Anvisa em sua sede;

II - nos casos de importações realizadas por outros que não o detentor do DDCM, deve ser apresentada cópia do documento de delegação de responsabilidades de importação;

III - termo de responsabilidade para importação destinada à pesquisa clínica disposto em regulamento sanitário de bens e produtos importados;

IV - cópia do conhecimento de carga embarcada; e

V - cópia da fatura comercial.

Art. 75. A autoridade sanitária competente em exercício no local de desembarço do produto sob investigação verificará o cumprimento do atendimento às indicações de embalagem, transporte e armazenamento, de acordo com informações específicas no CE, CEE, ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) subsidiariamente àquelas fornecidas pelo fabricante ou patrocinador.

Parágrafo único. Nas embalagens externas ou de transporte, utilizadas para a movimentação dos produtos de que trata este Capítulo deve constar:

- a) número do CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) ao qual o produto sob investigação está submetido;
- b) quantidade de material importado;
- c) informações sobre cuidados especiais para armazenamento, como temperatura, umidade e luminosidade;
- d) informações sobre forma física ou forma farmacêutica referente à apresentação do medicamento;
- e) informações sobre prazo de validade do medicamento e, quando aplicável, do dispositivo médico; e
- f) número de lote ou número de série.

Art. 76. A informação qualitativa e as especificações dos produtos sob investigação a serem utilizados no ensaio clínico serão informadas no Comunicado Especial (CE), no Comunicado Especial Específico (CEE) e no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM).

Parágrafo único. Em caso de alteração dos produtos sob investigação e suas especificações informadas no CE, CEE ou no Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), essa informação deve ser notificada à área técnica competente da Anvisa em sua sede. O CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) atualizado deve ser apresentado no local de desembarço.

Art. 77. É vedada a entrada no território nacional de produtos sob investigação não previstos no CE, CEE ou Documento para Importação de Produto(s) sob investigação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) para fins de ensaios clínicos regulamentados por essa resolução. Parágrafo único. É vedada a alteração de finalidade de importação dos bens e produtos de que trata esta resolução.

Capítulo X

DAS DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS.

Art. 78. Os processos de anuência em ensaio clínico protocolizados na Anvisa em data anterior à publicação desta Resolução e que ainda aguardam análise técnica serão avaliados conforme as Resoluções vigentes à época da submissão do protocolo.

§1º As petições que aguardam análise e estão no escopo do prazo de 90 (noventa) dias conforme estabelecido pelo Art. 36 desta Resolução, poderão iniciar os ensaios clínicos após a expiração do prazo contida no referido artigo e após as aprovações éticas pertinentes.

§2º Para os casos mencionados no §1º, será emitido um CEE para fins de importação ou exportação a ser realizada conforme resolução vigente à época da submissão do protocolo na Anvisa.

§3º O prazo estabelecido no §3º do Art. 36 não se aplica aos processos de anuência que aguardam análise técnica e que se encontram no caput desse artigo.

Art. 79. Ao protocolizar um DDCM, o detentor deve vincular todos os processos de anuência em ensaios clínicos relacionados ao medicamento experimental que porventura já tenham sido submetidos à avaliação da Anvisa em algum momento.

Art. 80. Os processos de anuência em ensaios clínicos já aprovados pela Anvisa devem seguir a Resolução vigente à época de sua aprovação até que o processo seja inserido em um DDCM, se aplicável.

Capítulo XI

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS.

Art. 81. A Anvisa publicará guias e manuais específicos para orientar procedimentos relacionados a esta Resolução.

Art. 82. O não cumprimento do disposto nesta Resolução implica em infração sanitária, ficando o infrator sujeito às penalidades previstas na Lei nº 6.437 de 20 de agosto de 1977.

Art. 83 Casos omissos serão resolvidos à luz das demais normas nacionais e de diretrizes internacionais. Art. 84. Ficam revogadas a Resolução - RDC Nº 39, de 5 de junho de 2008, a Resolução - RDC Nº 36, de 27 de junho de 2012 e os itens 1. e 1.1. da Seção I do Capítulo XXVI da Resolução – RDC Nº 81, de 5 de novembro de 2008. Art. 85. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

JAIME CÉSAR DE MOURA OLIVEIRA

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 31, DE 29 DE MAIO DE 2014

DOU DE 30/05/2014

Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 29 de maio de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação: adota a seguinte Resolução e eu, Diretor Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica instituído o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos, observadas as condições, critérios e limitações definidas nos termos desta Resolução.

CAPÍTULO I - DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I - Objetivo

Art. 2º Esta Resolução possui o objetivo de estabelecer o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos que estejam vinculados ao relatório técnico e clínico de uma petição matriz, através do peticionamento eletrônico.

Seção II - Abrangência

Art. 3º Esta Resolução se aplica a petições de registro, pósregistro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos.

Seção III - Definições

Art. 4º Para efeito desta Resolução, são adotadas as seguintes definições:

- I - medicamento em fase de adequação: medicamento já registrado que, com a publicação de uma regulamentação técnica específica, exigida após a vigência dessa norma, tenha prazo estabelecido para apresentar novas provas para a comprovação de qualidade, segurança ou eficácia do produto;
- II - petição: instrumento escrito por meio do qual há a formulação de pedido(s) ou comunicação de

- fato(s) sujeito(s) à apreciação da Anvisa;
- III - petição primária: requerimento contendo toda a documentação referente a um assunto de petição que resultará na abertura de processo;
- IV - petição primária matriz: petição na qual constam todas as informações necessárias à solicitação de registro de um medicamento;
- V - petição primária clone: petição simplificada vinculada ao relatório técnico e clínico de uma petição primária matriz podendo divergir exclusivamente no nome de medicamento, layout de embalagem e nas informações legais presentes na bula e na rotulagem. Esta petição deve contar com a(s) mesma(s) forma(s) farmacêutica(s), concentração(ões) e apresentação(ões) válidas resultantes do deferimento das petições primária e secundária(s) matriz;
- VI - petição secundária: requerimento contendo toda a documentação referente a um assunto de petição que esteja vinculado a processo já existente;
- VII - petição secundária matriz: petição secundária na qual constam todas as informações necessárias à solicitação de modificação(ões) pós-registro ou à renovação de registro de um medicamento;
- VIII - petição secundária clone: petição secundária simplificada vinculada ao relatório técnico e clínico de uma petição secundária matriz. A petição secundária clone deve contar com a(s) mesma(s) forma(s) farmacêutica(s), concentração(ões) e apresentação(ões) da petição secundária matriz;
- IX - peticionamento eletrônico: pedido realizado em ambiente Internet, por meio do formulário de petição disponível no sítio eletrônico da Agência, identificado por um número de transação, cujo assunto é objeto de controle e fiscalização da Anvisa;
- X - processo: documento ou conjunto de documentos que exige um estudo mais detalhado, bem como procedimentos expressados por despachos, pareceres técnicos, anexos ou instruções;
- ~~XI - protocolo: ato que registra a entrada de petições e demais documentos no âmbito da Anvisa, nas modalidades protocolo físico ou protocolo virtual; protocolo eletrônico~~
- XI - protocolo: ato que registra a entrada de petições e demais documentos no âmbito da ANVISA, nas modalidades protocolo físico ou protocolo eletrônico;

Redação dada pela RETIFICAÇÃO publicada no DOU DE 03/06/2014

- XII - relatório clínico: documentação para fins de comprovação de segurança e eficácia, que de acordo com a regulamentação vigente para cada categoria de medicamento, pode incluir estudos clínicos, estudos de bioequivalência (estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, provas de bioisenção ou outros estudos capazes de demonstrar a equivalência terapêutica entre medicamentos), dados de literatura científica e tradicionalidade de uso; e
- XIII - relatório técnico: documentação para fins de comprovação da qualidade, de acordo com a regulamentação vigente para cada categoria de medicamento, que pode incluir relatório de produção, relatório de controle de qualidade do(s) excipiente(s), fármaco(s) e produto acabado, informações do fármaco e do fabricante do fármaco, estudos de estabilidade, equivalência farmacêutica e perfil de dissolução.

CAPÍTULO II - DA SOLICITAÇÃO DE REGISTRO, PÓS-REGISTRO E RENOVAÇÃO DE REGISTRO PARA MEDICAMENTO OBJETO DA PETIÇÃO CLONE

Seção I - Das disposições gerais

Art. 5º Para a solicitação de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos, nos termos desta Resolução, a empresa solicitante deverá efetuar o peticionamento exclusivamente eletrônico, disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

Parágrafo único: não serão analisados processos ou petição clone protocolizados em meio físico.

Art. 6º Não serão aceitas petições clones nos casos em que a petição matriz se encontre em uma das seguintes situações:

I - petição matriz na qual não conste no processo estudo de estabilidade realizado nos termos da Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005, ou nos termos da RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011.

II - petição matriz relativa a medicamentos em fase de adequação a regulamentação técnica específica, editada após a vigência da presente norma, relativas a comprovação de qualidade, segurança ou eficácia do produto;

III - petição matriz relativa a medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos, biológicos e novos com renovação indeferida; ou

IV - petição matriz em fase de recurso administrativo.

Seção II - Do registro

Art. 7º A solicitação de registro de medicamento através de petição primária clone deverá atender aos critérios estabelecidos nesta Seção.

Art. 8º Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento genérico, o objeto da petição primária clone poderá ser um medicamento genérico ou similar.

§ 1º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado na vigência da Resolução-RDC nº 16, de 02 de março de 2007, e suas atualizações, ou protocolada a renovação na vigência da Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005, desde que já constem, para todas as formas farmacêuticas e concentrações do produto, as provas de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, as provas de bioequivalência (estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, provas de bioisenção ou outros estudos capazes de demonstrar a equivalência terapêutica entre medicamentos).

§ 2º O registro do medicamento isento de prescrição objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado ou renovado após junho de 2012, e constar, para todas as formas farmacêuticas e concentrações do produto, as provas de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, as provas de bioequivalência.

Art. 9º Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento similar, o objeto da petição primária clone poderá ser um medicamento genérico ou similar.

§ 1º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado na vigência da Resolução-RDC nº 17, de 02 de março de 2007, e suas atualizações, ou protocolado a renovação na vigência da Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005, desde que já constem, para todas as formas farmacêuticas e concentrações do produto, as provas de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, as provas de bioequivalência (estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos, provas de bioisenção ou outros estudos capazes de demonstrar a equivalência terapêutica entre medicamentos).

§ 2º O registro do medicamento isento de prescrição objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado ou renovado após junho de 2012, e constar, para todas as formas farmacêuticas e concentrações do produto, as provas de equivalência farmacêutica e, quando aplicável, as provas de bioequivalência.

§ 3º O registro do medicamento objeto da petição clone para os quais a renovação nos termos dos §1º ainda não tiver sido deferida pela Anvisa, somente terão seus registros concedidos após análise e aprovação pela Anvisa da renovação.
§ 4º Em caso de indeferimento da renovação do medicamento matriz, as petições clones relacionadas serão indeferidas.

Art. 10. Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento novo, a empresa poderá solicitar o registro de medicamento genérico e similar.

§ 1º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz, ou sua renovação, deve ter sido protocolado na vigência da Resolução-RE nº 01, de 29 de julho de 2005.

§ 2º A petição primária clone para registro de medicamento genérico deverá apresentar todas as formas farmacêuticas do processo matriz em um único processo administrativo.

§ 3º Os registros dos medicamentos objeto de petições primárias clones só serão concedidos a partir da inclusão do medicamento novo objeto da petição primária matriz na lista de medicamentos de referência.

Art. 11. Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento específico, o objeto da petição primária clone deverá ser também um medicamento específico.

§ 1º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado ou renovado nos termos da Resolução-RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, e suas atualizações.

~~§ 2º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz pode ter sido solicitado na vigência da Resolução RDC nº 132, de 29 de maio de 2003, desde que os critérios para comprovação de qualidade, segurança e eficácia para o registro e a renovação não tenham sido alterados pela Resolução RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, na vigência da Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005.~~

§ 2º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz pode ter sido solicitado na vigência da Resolução-RDC nº 132, de 29 de maio de 2003, desde que os critérios para comprovação de qualidade, segurança e eficácia para o registro e a renovação não tenham sido alterados pela Resolução-RDC nº 24, de 14 de junho de 2011, e deve ter sido protocolado na vigência da Resolução-RE nº 01, de 29 de julho de 2005.

Redação dada pela RETIFICAÇÃO publicada no DOU DE 03/06/2014

Art. 12. Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento dinamizado, o objeto da petição primária clone deverá ser também um medicamento dinamizado, na categoria específica da petição primária matriz: homeopático, antroposófico ou antihomotóxico.

Parágrafo único: O registro do medicamento objeto da petição primária matriz deve ter sido solicitado ou renovado na vigência da Resolução-RDC nº 26, de 30 de março de 2007, e suas atualizações.

Art. 13. Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, o objeto da petição primária clone deverá ser também um medicamento fitoterápico ou produto fitoterápico, conforme enquadramento proposto na RDC 26/2014.

Parágrafo único: O medicamento objeto da petição primária matriz tem que ter sido registrado ou renovado de acordo com a Resolução-RDC nº 26, de 13 de maio de 2014, e suas atualizações.

Art. 14. Caso o objeto da petição primária matriz seja um medicamento biológico, o objeto do processo clone deverá ser também um medicamento biológico.

§ 1º O registro do medicamento objeto da petição primária matriz, ou sua renovação, deve ter sido protocolado na vigência da Resolução-RDC nº 315/2005 e suas atualizações, ou da Resolução-RDC nº 233/2005, ou da Resolução-RDC nº 323/2003, ou da RDC nº 50, de 20 de setembro de 2011.

§ 2º O registro do medicamento objeto da petição clone para os quais a renovação nos termos das Resoluções RDC nº 315/2005, RDC nº 233/2005 e RDC nº 323/2003 ainda não tiver sido deferida pela Anvisa, somente terão seus registros concedidos após aprovação pela Anvisa da renovação.

§ 3º Em caso de indeferimento da renovação do medicamento matriz, as petições clones relacionadas serão indeferidas.

Art. 15. A concessão do registro de petição primária clone de que trata a presente Resolução está condicionada ao peticionamento exclusivamente eletrônico e à análise dos seguintes documentos:

- I - comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária;
- II - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;
- III - declaração de vínculo ao processo matriz, conforme o Anexo I;
- IV - dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento;
- V - layout de embalagem; e
- VI - nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento.

Parágrafo único. Na solicitação de registro de medicamento objeto de petição primária clone, a Anvisa deverá emitir a mesma manifestação exarada no processo matriz, caso a documentação relacionada neste artigo seja considerada satisfatória.

Art. 16. A avaliação da solicitação de registro de medicamento objeto de petição primária clone ocorrerá simultaneamente à avaliação da petição primária matriz caso esta ainda não tenha sido concluída pela Anvisa, excetuando-se as solicitações de registro através de petição primária clone que se enquadrem no art. 10.

Seção III - Do pós-registro e da renovação de registro

Art. 17. O registro do medicamento objeto de petição primária clone, nos termos desta Resolução, ficará vinculado ao registro do processo matriz, não podendo ocorrer divergência entre os registros, exceto quanto à rotulagem, nome de medicamento e aos dizeres legais em bula.

§ 1º Após o deferimento da petição primária clone, se existir(em), para o processo matriz, solicitação(ões) de alterações pósregistro em aberto, o detentor do registro do processo clone deverá solicitar as mesmas alterações para o seu processo, no prazo de 30 (trinta) dias após a concessão do seu registro, sob pena de cancelamento.

§ 2º Na ocorrência de qualquer alteração no registro do processo matriz, o detentor do registro do processo clone deverá solicitar as mesmas alterações para o seu processo, sob pena de cancelamento de seu registro, caso a alteração não seja solicitada, no prazo de 30 (trinta) dias contados a partir do protocolo da alteração no processo matriz.

§ 3º Os seguintes assuntos de petição podem ser protocolados nos processos de medicamento clone independentemente de haver protocolo no processo referente ao medicamento matriz:

- I - petições relacionadas às informações legais de bula;
- II - petições relacionadas à rotulagem;
- III - notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação;
- IV - notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação;
- V - notificação de reativação de fabricação ou importação;
- VI - petição de alteração de nome comercial;
- VII - petição de cancelamento de registro de medicamento;
- VIII - petição de solicitação de transferência de titularidade de registro;
- IX - petição de cancelamento de registro por transferência de titularidade;
- X - petição de correção de dados da base;
- XI - petição de retificação de publicação;
- XII - petição de recurso administrativo.

§ 4º O assunto a ser protocolado em face do indeferimento de petições de registro, pós-registro ou renovação de registro de medicamentos clones vinculadas ao medicamento matriz é "Recurso administrativo - CLONE".

§ 5º Caso o registro de apresentação(ões) do medicamento do processo matriz seja cancelado(s), a(s) apresentação(ões) do processo clone a ele(s) vinculada(s) será(ão) cancelada(s).

§ 6º Caso o registro de apresentação(ões) do medicamento do processo matriz seja suspenso por motivação sanitária, a(s) apresentação(ões) do processo clone a ele(s) vinculada(s) será(ão) suspensa(s).

§ 7º As condições da vinculação prevista no caput nos casos de registros concedidos aos entes públicos ou privados, decorrentes de processos de Parceria para Desenvolvimento Produtivo ou de transferências de tecnologia visando a internalização da produção de medicamentos considerados estratégicos pelo Ministério da Saúde, serão tratadas em norma específica.

Art. 18. O deferimento da solicitação de petição secundária clone de que trata a presente Resolução está condicionada ao peticionamento exclusivamente eletrônico e à análise dos seguintes documentos:

- I - comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária;
- II - documento comprobatório de venda no último quinquênio de vigência do registro, contendo os números das notas fiscais emitidas no Brasil e a relação de estabelecimentos compradores em um máximo de 3 (três) notas fiscais emitidas no País, por forma farmacêutica, nos casos de solicitação de renovação de registro de medicamento;
- III - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;
- IV - declaração de vínculo à petição matriz, conforme Anexo I; e
- V - relatório periódico de farmacovigilância, que deverá ser protocolado por meio de expediente direcionado à área da Anvisa responsável pela farmacovigilância de medicamentos, nos casos de solicitação de renovação de registro de medicamento.

Parágrafo único: Para comprovação da comercialização de um medicamento clone ou matriz, poderá ser apresentado, em caráter complementar, documento comprobatório de venda, previsto no inciso II, de medicamentos clones relacionados ao mesmo medicamento matriz ou do próprio medicamento matriz.

Art. 19. A análise da solicitação de alteração pós-registro da petição secundária clone será feita concomitantemente à da petição secundária matriz, devendo haver uma mesma manifestação para ambas.

Art. 20. O protocolo do Histórico de Mudança do Produto - HMP, referente ao processo clone, deverá ocorrer em até 30 (dias) dias após o protocolo do HMP do processo matriz, independentemente da data de vencimento do registro do medicamento objeto do processo clone.

CAPÍTULO III - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 21. Quaisquer adequações do processo clone exigidas pela Anvisa deverão ser apresentadas de acordo com o prazo estabelecido para o processo matriz.

Art. 22. Para análise e deferimento das petições objeto desta Resolução, será observada a condição de satisfatoriedade da empresa peticionante do registro do medicamento, junto à Gerência-Geral de Inspeção, Monitoramento da Qualidade, Controle e Fiscalização de Insumos, Medicamentos, Produtos, Propaganda e Publicidade - GGIMP.

Art. 23. Para fins de análise de solicitação de registro de medicamentos genéricos e similares já protocolada nos termos da Instrução Normativa IN nº 6, de 23 de dezembro de 2008, pendente de análise técnica, as empresas deverão peticionar eletronicamente junto à Anvisa o assunto Aditamento - adequação à medicamento clone, no prazo de 90 (noventa) dias a partir da data de publicação desta Resolução, e apresentar a seguinte documentação, sob pena de indeferimento do registro:

- I - declaração de vínculo ao processo matriz, conforme Anexo I;
- II - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;
- III - dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento;
- IV - layout de embalagem; e
- V - nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento.

Art. 24. Será facultada a utilização do procedimento simplificado eletrônico previsto nesta Resolução para os processos já registrados, mediante peticionamento eletrônico junto à Anvisa do assunto Registro de medicamento - clone, sendo concedido novo número de registro, mantido o nome de medicamento.

§ 1º. As empresas interessadas na utilização do procedimento simplificado conforme trata o caput deverão protocolar junto à Anvisa, no prazo de 180 (cento e oitenta) dias a partir da data de publicação desta Resolução, a seguinte documentação:

- I - comprovante de recolhimento da taxa de fiscalização de vigilância sanitária;
- II - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;
- III - declaração de vínculo ao processo matriz, conforme Anexo I;
- IV - autorização para o cancelamento do registro anterior, conforme Anexo II;
- V - dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento;
- VI - layout de embalagem; e
- VII - nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento.

§ 2º. Para os processos já registrados e para os quais as empresas não optarem pela utilização do procedimento simplificado eletrônico previsto nesta Resolução, as petições pós-registro e renovação

de registro protocoladas nos termos da Instrução Normativa IN nº 6, de 23 de dezembro de 2008, pendentes de decisão, serão avaliadas de forma independente e conforme o rito ordinário.

Art. 25. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativas e penal cabíveis.

Art. 26. Fica revogada:

a Instrução Normativa - IN nº 6, de 23 de dezembro de 2008, e a Resolução - RE nº 1.315, de 31 de maio de 2005.

Art. 27. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I - DECLARAÇÃO DE VÍNCULO À PETIÇÃO MATRIZ

"Os Responsáveis Legais e Técnicos das Empresas _____ e _____ abaixo assinadas declaram, para fins de isenção de análise, nos termos da Resolução RDC nº ____, de _____, que esta solicitação de registro/pós-registro referente ao assunto _____ (clone) está vinculada ao processo/petição nº _____ (matriz), referente ao assunto _____.

Declaro que as informações do texto de bula das petições supracitadas são as mesmas, podendo diferir apenas quanto aos dizeres legais do detentor do registro e nome do medicamento.

Os Responsáveis declaram estar cientes de que qualquer alteração feita no registro do processo matriz deve ser efetuada também para o(s) processo(s) clone(s), sob pena de cancelamento do(s) registro(s) do(s) processo(s) clone(s) a ele vinculado(s), caso a alteração não seja peticionada.

*Representante Legal da Empresa - processo/petição matriz (nome completo e assinatura) CPF nº

*Farmacêutico Responsável - processo/petição matriz (nome completo e assinatura) CPF nº

*Representante Legal da Empresa - processo/petição clone (nome completo e assinatura) CPF nº

*Farmacêutico Responsável - processo/petição clone (nome completo e assinatura) CPF nº

*RECONHECER FIRMA

ANEXO II - AUTORIZAÇÃO PARA CANCELAMENTO DO REGISTRO

"Os Responsáveis Legais e Técnicos das Empresas _____ e _____ abaixo assinadas declaram, para fins de isenção de análise, nos termos da Resolução RDC nº ____, de _____, que esta solicitação de registro/pós-registro referente ao assunto _____ (clone) está vinculada ao processo/petição nº _____ (matriz), referente ao assunto _____.

Declaro que as informações do texto de bula das petições supracitadas são as mesmas, podendo diferir apenas quanto aos dizeres legais do detentor do registro e nome do medicamento.

Os Responsáveis declaram estar cientes de que qualquer alteração feita no registro do processo matriz deve ser efetuada também para o(s) processo(s) clone(s).

Autorizo o cancelamento de registro do medicamento referente ao processo nº _____, para que o mesmo possa ser registrado como clone.

*Representante Legal da Empresa - processo/petição matriz (nome completo e assinatura)
CPF n°

*Farmacêutico Responsável - processo/petição matriz (nome completo e assinatura)
CPF n°

*Representante Legal da Empresa - processo/petição clone (nome completo e assinatura)
CPF n°

*Farmacêutico Responsável - processo/petição clone (nome completo e assinatura)
CPF n°

*RECONHECER FIRMA

[Retornar ao Índice](#)

RESOLUÇÃO-RDC Nº 18, DE 04 DE ABRIL DE 2014(*)

DOU DE 09/04/2014

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.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 25 de março de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor- Presidente Substituto, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução estabelece as obrigações dos titulares de registro de medicamentos quanto à comunicação à ANVISA dos casos de descontinuação temporária e definitiva de fabricação ou importação de medicamentos e da reativação de fabricação ou importação de medicamentos.

§ 1º Considera-se descontinuação temporária os casos de suspensão temporária da fabricação ou importação de medicamentos, em que não haja a intenção do titular de cancelar ou não requerer a renovação do registro do produto.
§2º Considera-se descontinuação definitiva os casos em que haja a intenção do titular de cancelar ou não requerer a renovação do registro do produto.
§ 3º A comunicação da descontinuação definitiva não exime o titular do registro do cumprimento das normas vigentes relativas ao cancelamento de registro de medicamento.

Art. 2º A comunicação à ANVISA da descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação de medicamentos deverá ser realizada com, no mínimo, 180 (cento e oitenta) dias de antecedência da data de sua implementação.

Parágrafo único. A comunicação de que trata o caput se aplica a qualquer forma farmacêutica ou concentração do medicamento.

Art. 3º No caso de descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação de medicamentos que possam causar desabastecimento de mercado, a comunicação à ANVISA deverá ocorrer com 12 (doze) meses de antecedência.

Parágrafo único. As reduções na quantidade fabricada ou importada que possam causar desabastecimento de mercado também deverão ser comunicadas à ANVISA no prazo previsto no caput.

Art. 4º O detentor do registro do medicamento deverá garantir o fornecimento regular do seu produto durante os prazos previstos nos artigos 2º e 3º, findo o qual poderá implementar a descontinuação temporária ou definitiva de fabricação ou importação do medicamento.

Art. 5º Nos casos de descontinuação não-programada da fabricação ou importação de medicamentos decorrente de fato imprevisto, que impactem sua qualidade, segurança ou eficácia, e que possam causar desabastecimento de mercado, a comunicação à Anvisa deverá ocorrer no prazo máximo de 72h da ciência do problema.

Parágrafo único: A obrigação de que trata o caput não dispensa o titular do registro do cumprimento das normas aplicáveis aos casos de desvio de qualidade de medicamentos.

Art. 6º A notificação a que se referem os artigos 2º, 3º e 5º, deverá ser acompanhada das seguintes informações e documentos:

I- Formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
II- razões da descontinuação ou da redução da quantidade fabricada ou importada;
III- indicação dos países onde o produto é comercializado;
IV- avaliação do titular do registro sobre a disponibilidade de alternativas terapêuticas para os pacientes e eventuais medicamentos substitutos existentes no mercado nacional e/ou internacional aprovados para comercialização;
V- se o produto é destinado ao atendimento de programas públicos;
VI- cronograma com previsão de reativação da fabricação ou importação do produto, em casos de descontinuação temporária,
VII- cronograma com previsão de normalização da fabricação ou importação do medicamento, em caso de redução de quantidade fabricada ou importada;
VIII- histórico de quantitativo de produtos fabricados, importados e comercializados, nos últimos 24 meses, bem como informações sobre estoque remanescente.

Parágrafo único. A ANVISA poderá requisitar, quando julgar necessário, informações complementares às previstas nesse artigo, relativas a dados de produção, estoques, matérias primas, dados de comercialização, entre outros.

Art. 7º O titular do registro do produto deverá notificar à ANVISA a reativação de fabricação ou importação do medicamento por meio das seguintes informações e documentos:

I- Formulários de petição FP1 e FP2 devidamente preenchidos;
II- Data prevista para disponibilização do medicamento no mercado.

Art. 8º. O titular do registro poderá reativar a fabricação ou a importação do medicamento imediatamente após a comunicação à ANVISA, desde que não haja qualquer alteração do medicamento registrado ou de seu processo de produção.

Parágrafo único. Nas hipóteses em que houver necessidade de alterações pós-registro do medicamento, a reativação somente poderá ocorrer após o deferimento dessas alterações, exceto em casos em que tal deferimento for dispensado, conforme legislação em vigor.

Art. 9º A ANVISA divulgará, em seu sítio eletrônico, as informações prestadas pelo titular do registro do medicamento a respeito das razões da descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação de medicamento ou da redução de quantidade fabricada ou importada, ressalvados os dados de caráter sigiloso.

Art. 10. Nas hipóteses previstas nos artigos 2º e 3º, bem como no parágrafo único do artigo 3º, o titular de registro também deverá disponibilizar, em seu sítio eletrônico, nos canais de atendimento ao consumidor, e aos profissionais da área de saúde, as razões e a data da descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação do medicamento.

Parágrafo único. A disponibilização de que trata o caput deverá ser feita em até 5 (cinco) dias da apresentação à Anvisa das informações exigidas no artigo 6º.

Art. 11. A partir das informações recebidas, nos termos do art. 6º, a ANVISA se articulará junto ao Ministério da Saúde - MS e à Secretaria Nacional do Consumidor - Senacom, entre outros, com o objetivo de reduzir os impactos à população da descontinuação temporária ou definitiva da fabricação ou importação ou redução de quantidade do medicamento.

Art. 12. Nos casos em que for verificado risco de desabastecimento de mercado, poderão ser aplicadas as normas de priorização de registro e pós-registro para medicamentos substitutos.

Art. 13. As empresas obrigadas a comunicar a descontinuação prevista no art 3º, e que se encontrarem entre 180 dias e 12 meses da data de descontinuação, deverão comunicar à ANVISA tal descontinuação no prazo máximo de 30 dias contados da publicação desta Resolução.

Art. 14. O não cumprimento das disposições constantes nesta Resolução sujeita os infratores às penalidades previstas na Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 15. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 16. Ficam revogados:

os capítulos XXII e XXIII da RDC nº 48, de 6 de outubro de 2009; os capítulos XXXV e XXXVI da RDC nº 49, de 22 de setembro de 2011; os itens 4.1 e 4.2 do Anexo da RE 91, de 16 de março de 2004 e os itens 4.1 e 4.2 do Anexo III da RDC 26, de 30 de março de 2007.

IVO
Diretor-Presidente
Substituto

BUCARESKY

(*) Republicado por ter saído no DOU nº 66, de 7-4-2014, Seção 1,pág. 37, com incorreção no original.

[Retornar ao Índice](#)

DECRETO N.º 5.813, DE 22 DE JUNHO DE 2006

DOU DE 23/06/2006

Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA, no uso da atribuição que lhe confere o inciso VI, alínea "a", do art. 84 da Constituição,

DECRETA:

Art. 1º Fica aprovada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, na forma do Anexo a este Decreto.

Art. 2º Fica instituído Grupo de Trabalho para elaborar, no prazo de cento e vinte dias, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Art. 3º O Grupo de Trabalho será constituído por três servidores do Ministério da Saúde, um dos quais será designado seu coordenador, e por um representante de cada órgão e entidade a seguir identificados:

I - Casa Civil da Presidência da República;

II - Ministério da Integração Nacional;

III - Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior;

IV - Ministério do Desenvolvimento Agrário;

V - Ministério da Ciência e Tecnologia;

VI - Ministério do Meio Ambiente;

VII - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;

VIII - Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome;

IX - Ministério da Cultura;

X - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; e

XI - Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ.

Art. 4º O coordenador, os membros do Grupo de Trabalho e seus respectivos suplentes serão designados pelo Ministro de Estado da Saúde, mediante indicação dos dirigentes máximos dos órgãos e entidades nele representados.

Art. 5º O Grupo de Trabalho poderá:

I - constituir comissões e subgrupos de trabalho sobre temas específicos; e

II - convidar profissionais liberais de notório saber na matéria ou especialistas de outros órgãos ou entidades e da sociedade civil para prestar assessoria às suas atividades.

Art. 6º Caberá ao Ministério da Saúde prover o apoio administrativo e os meios necessários à execução das atividades do Grupo de Trabalho.

Art. 7º A participação no Grupo de Trabalho, considerada prestação de serviço público relevante, não será remunerada.

Art. 8º Este Decreto entra em vigor na data de sua publicação. Brasília, 22 de junho de 2006; 185º da Independência e 118º

da República.

LUIZ INÁCIO LULA DA SILVA

Roberto Rodrigues

José Agenor Álvares da Silva

Luiz Fernando Furlan

Patrus Ananias

Sergio Machado Rezende

Marina Silva

Pedro Brito do Nascimento

Guilherme Cassel

Dilma Rousseff

ANEXO - Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

1 - OBJETIVOS

Objetivo Geral

Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.

Objetivos Específicos

Ampliar as opções terapêuticas aos usuários, com garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, com segurança, eficácia e qualidade, na perspectiva da integralidade da atenção à saúde, considerando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais.

Construir o marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos a partir dos modelos e experiências existentes no Brasil e em outros países.

Promover pesquisa, desenvolvimento de tecnologias e inovações em plantas medicinais e fitoterápicos, nas diversas fases da cadeia produtiva.

Promover o desenvolvimento sustentável das cadeias produtivas de plantas medicinais e fitoterápicos e o fortalecimento da indústria farmacêutica nacional neste campo.

Promover o uso sustentável da biodiversidade e a repartição dos benefícios decorrentes do acesso aos recursos genéticos de plantas medicinais e ao conhecimento tradicional associado.

2 - DIRETRIZES

1. Regulamentar o cultivo, o manejo sustentável, a produção, a distribuição e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, considerando as experiências da sociedade civil nas suas diferentes formas de organização.

2. Promover a formação técnico-científica e capacitação no setor de plantas medicinais e fitoterápicos.
3. Incentivar a formação e a capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos.
4. Estabelecer estratégias de comunicação para divulgação do setor plantas medicinais e fitoterápicos.
5. Fomentar pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação com base na biodiversidade brasileira, abrangendo espécies vegetais nativas e exóticas adaptadas, priorizando as necessidades epidemiológicas da população.
6. Promover a interação entre o setor público e a iniciativa privada, universidades, centros de pesquisa e organizações não-governamentais na área de plantas medicinais e desenvolvimento de fitoterápicos.
7. Apoiar a implantação de plataformas tecnológicas piloto para o desenvolvimento integrado de cultivo de plantas medicinais e produção de fitoterápicos.
8. Incentivar a incorporação racional de novas tecnologias no processo de produção de plantas medicinais e fitoterápicos.
9. Garantir e promover a segurança, a eficácia e a qualidade no acesso a plantas medicinais e fitoterápicos.
10. Promover e reconhecer as práticas populares de uso de plantas medicinais e remédios caseiros.
11. Promover a adoção de boas práticas de cultivo e manipulação de plantas medicinais e de manipulação e produção de fitoterápicos, segundo legislação específica.
12. Promover o uso sustentável da biodiversidade e a repartição dos benefícios derivados do uso dos conhecimentos tradicionais associados e do patrimônio genético.
13. Promover a inclusão da agricultura familiar nas cadeias e nos arranjos produtivos das plantas medicinais, insumos e fitoterápicos.
14. Estimular a produção de fitoterápicos em escala industrial.
15. Estabelecer uma política intersetorial para o desenvolvimento socioeconômico na área de plantas medicinais e fitoterápicos.
16. Incrementar as exportações de fitoterápicos e insumos relacionados, priorizando aqueles de maior valor agregado.
17. Estabelecer mecanismos de incentivo para a inserção da cadeia produtiva de fitoterápicos no processo de fortalecimento da indústria farmacêutica nacional.

3 - DESENVOLVIMENTO DAS DIRETRIZES

1. Regulamentar o cultivo, o manejo sustentável, a produção, a distribuição e o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, considerando as experiências da sociedade civil nas suas diferentes formas de organização:
 - 1.1. criar legislação específica para regulamentação do manejo sustentável e produção/cultivo de plantas medicinais que incentive o fomento a organizações e ao

associativismo e à difusão da agricultura familiar e das agroindústrias de plantas medicinais;

1.2. criar e implementar regulamento de insumos de origem vegetal, considerando suas especificidades;

1.3. criar e implementar legislação que contemple Boas Práticas de Manipulação de Fitoterápicos, considerando as suas especificidades quanto à prescrição, à garantia e ao controle de qualidade; e

1.4. criar e implementar legislação que contemple Boas Práticas de Fabricação de Fitoterápicos, considerando as suas especificidades quanto à produção, à garantia e ao controle de qualidade.

2. Promover a formação técnico-científica e capacitação no setor de plantas medicinais e fitoterápicos:

2.1. fortalecer e integrar as redes de assistência técnica e de capacitação administrativa de apoio à cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos;

2.2. promover a integração com o sistema de ensino técnico, pós-médio, na área de plantas medicinais e fitoterápicos, articulação com o Sistema S, com universidades e incubadoras de empresas, fortalecimento da ATER - Assistência Técnica e Extensão Rural por meio de ações do governo e da iniciativa privada; e

2.3. elaborar programa de formação técnica e científica para o cultivo e o manejo sustentável de plantas medicinais e a produção de fitoterápicos.

3. Incentivar a formação e a capacitação de recursos humanos para o desenvolvimento de pesquisas, tecnologias e inovação em plantas medicinais e fitoterápicos:

3.1. criar e apoiar centros de pesquisas especializados em plantas medicinais e fitoterápicos;

3.2. criar e apoiar centros de pesquisas especializados em toxicologia de plantas medicinais e fitoterápicos;

3.3. promover a formação de grupos de pesquisa com atuação voltada ao enfrentamento das principais necessidades epidemiológicas identificadas no País;

3.4. estabelecer mecanismos de incentivo à fixação de pesquisadores em centros de pesquisas nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste;

3.5. incentivar a formação e atuação de técnicos e tecnólogos, visando à agregação de valor e à garantia da qualidade nas diversas fases da cadeia produtiva;

3.6. incentivar o desenvolvimento de linhas de pesquisa e implantação de áreas de concentração relacionadas a plantas medicinais e fitoterápicos nos cursos de pós-graduação;

3.7. incentivar o desenvolvimento de linhas de pesquisa para a formação de redes de coleções e bancos de germoplasma; e

3.8. apoiar a qualificação técnica dos profissionais de saúde, e demais envolvidos na produção e uso de plantas medicinais e fitoterápicos.

4. Estabelecer estratégias de comunicação para divulgação do setor plantas medicinais e fitoterápicos:

- 4.1. estimular profissionais de saúde e a população ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 4.2. desenvolver e atualizar um portal eletrônico nacional para plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 4.3. apoiar e incentivar eventos de plantas medicinais e fitoterápicos, para divulgar, promover e articular ações e experiências das cadeias produtivas do setor;
 - 4.4. estimular a produção de material didático e de divulgação sobre plantas medicinais e fitoterápicos; e
 - 4.5. apoiar as iniciativas de coordenação entre as comunidades para a participação nos fóruns do setor.
5. Fomentar pesquisa, desenvolvimento tecnológico e inovação com base na biodiversidade brasileira, abrangendo espécies vegetais nativas e exóticas adaptadas, priorizando as necessidades epidemiológicas da população:
- 5.1. incentivar e fomentar estudos sobre plantas medicinais e fitoterápicos, abordando a cadeia produtiva no que tange:
 - à etnofarmacologia;
 - à produção de insumos;
 - ao desenvolvimento de sistema de produção e manejo sustentável;
 - à implantação de redes de coleções e bancos de germoplasma;
 - ao desenvolvimento de produtos;
 - à qualidade dos serviços farmacêuticos;
 - à farmacoepidemiologia;
 - à farmacovigilância;
 - à farmacoeconomia;
 - ao uso racional; e
 - à participação de agricultura familiar nas cadeias produtivas de plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 5.2. incentivar e fomentar estudos sobre plantas medicinais e fitoterápicos, abordando educação em saúde, organização, gestão e desenvolvimento da assistência farmacêutica, incluindo as ações da atenção farmacêutica; e
 - 5.3. estabelecer mecanismos de financiamento à pesquisa, desenvolvimento, inovação e validação de tecnologias para a produção de plantas medicinais e fitoterápicos.
6. Promover a interação entre o setor público e a iniciativa privada, universidades, centros de pesquisa e organizações não-governamentais na área de plantas medicinais e desenvolvimento de fitoterápicos:
- 6.1. apoiar o desenvolvimento de centros e grupos de pesquisa emergentes;
 - 6.2. identificar e promover a integração dos centros de pesquisa existentes no País;
 - 6.3. incentivar a realização de parceria em projetos de pesquisa;

- 6.4. estruturar rede de pesquisa; e
- 6.5. incentivar a transferência de tecnologia das instituições de pesquisa para o setor produtivo.
7. Apoiar a implantação de plataformas tecnológicas piloto para o desenvolvimento integrado de cultivo de plantas medicinais e produção de fitoterápicos:
 - 7.1. desenvolver tecnologia nacional necessária à produção de insumos à base de plantas medicinais;
 - 7.2. incentivar o desenvolvimento de tecnologias apropriadas aos pequenos empreendimentos, à agricultura familiar e estimulando o uso sustentável da biodiversidade nacional; e
 - 7.3. fomentar a realização de pesquisas, visando à ampliação do número de espécies nativas da flora brasileira na Farmacopéia Brasileira.
8. Incentivar a incorporação racional de novas tecnologias no processo de produção de plantas medicinais e fitoterápicos:
 - 8.1. estimular o desenvolvimento nacional de equipamentos e tecnologias necessários à garantia e ao controle de qualidade na produção de plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 8.2. prospectar novas tecnologias que potencializem o sistema de produção;
 - 8.3. incluir procedimento de avaliação tecnológica como rotina para a incorporação de novas tecnologias; e
 - 8.4. desenvolver mecanismos de monitoramento e avaliação da incorporação de tecnologia.
9. Garantir e promover a segurança, a eficácia e a qualidade no acesso a plantas medicinais e fitoterápicos:
 - 9.1. promover o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 9.2. incluir plantas medicinais e fitoterápicos na lista de medicamentos da "Farmácia Popular";
 - 9.3. implementar Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS e pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica;
 - 9.4. atualizar permanentemente a Relação Nacional de Fitoterápicos (RENAME-FITO) e a Relação Nacional de Plantas Medicinais; e
 - 9.5. criar e implementar o Formulário Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.
10. Promover e reconhecer as práticas populares de uso de plantas medicinais e remédios caseiros:
 - 10.1. criar parcerias do governo com movimentos sociais visando ao uso seguro e sustentável de plantas medicinais;

- 10.2. identificar e implantar mecanismos de validação/reconhecimento que levem em conta os diferentes sistemas de conhecimento (tradicional/popular x técnico-científico);
- 10.3. promover ações de salvaguarda do patrimônio imaterial relacionado às plantas medicinais (transmissão do conhecimento tradicional entre gerações); e
- 10.4. apoiar as iniciativas comunitárias para a organização e o reconhecimento dos conhecimentos tradicionais e populares.
11. Promover a adoção de boas práticas de cultivo e manipulação de plantas medicinais e de manipulação e produção de fitoterápicos, segundo legislação específica:
 - 11.1. estimular a implantação de programas e projetos que garantam a produção e a dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos; e
 - 11.2. resgatar e valorizar o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais.
12. Promover o uso sustentável da biodiversidade e a repartição dos benefícios derivados do uso dos conhecimentos tradicionais associados e do patrimônio genético:
 - 12.1. apoiar e integrar as iniciativas setoriais relacionadas à disseminação e ao uso sustentável de plantas medicinais e fitoterápicos existentes no Brasil;
 - 12.2. facilitar e apoiar a implementação dos instrumentos legais relacionados à proteção dos conhecimentos tradicionais associados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos;
 - 12.3. integrar as iniciativas governamentais e não-governamentais relacionadas à proteção dos conhecimentos tradicionais associados ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos; e
 - 12.4. fortalecer e aperfeiçoar os mecanismos governamentais de proteção da propriedade intelectual na área de plantas medicinais e fitoterápicos.
13. Promover a inclusão da agricultura familiar nas cadeias e nos arranjos produtivos das plantas medicinais, insumos e fitoterápicos:
 - 13.1. estimular a produção de plantas medicinais, insumos e fitoterápicos, considerando a agricultura familiar como componente dessa cadeia produtiva;
 - 13.2. estabelecer mecanismos de financiamento para estruturação e capacitação contínua da rede ATER;
 - 13.3. disseminar as boas práticas de cultivo e manejo de plantas medicinais, e preparação de remédios caseiros;
 - 13.4. apoiar e estimular a criação de bancos de germoplasma e horto-matrizes em instituições públicas; e
 - 13.5. promover e apoiar as iniciativas de produção e de comercialização de plantas medicinais e insumos da agricultura familiar.
14. Estimular a produção de fitoterápicos em escala industrial:
 - 14.1. incentivar e fomentar a estruturação dos laboratórios oficiais para produção de fitoterápicos; e
 - 14.2. incentivar a produção de fitoterápicos pelas indústrias farmacêuticas nacionais.

15. Estabelecer uma política intersetorial para o desenvolvimento socioeconômico na área de plantas medicinais e fitoterápicos:

15.1. criar mecanismos de incentivos para a cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos;

15.2. apoiar o desenvolvimento e a interação dos agentes produtivos de toda cadeia de plantas medicinais e fitoterápicos;

15.3. fomentar a produção de insumos, o beneficiamento, a comercialização e a exportação de plantas medicinais e fitoterápicos;

15.4. estimular o uso e o desenvolvimento de sistema de produção orgânica plantas medicinais; e

15.5. disponibilizar tecnologias apropriadas para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos.

16. Incrementar as exportações de fitoterápicos e insumos relacionados, priorizando aqueles de maior valor agregado:

16.1. estabelecer programas de promoção comercial para plantas medicinais e fitoterápicos;

16.2. promover a Política de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no âmbito do MERCOSUL; e

16.3. instituir linhas de financiamento para produção de fitoterápicos e insumos relacionados para fins de exportação.

17. Estabelecer mecanismos de incentivo para a inserção das cadeias e dos arranjos produtivos de fitoterápicos no processo de fortalecimento da indústria farmacêutica nacional:

17.1. estabelecer mecanismos creditícios e tributários adequados à estruturação das cadeias e dos arranjos produtivos de plantas medicinais e fitoterápicos;

17.2. estabelecer mecanismos para distribuição dos recursos destinados ao desenvolvimento regional da cadeia produtiva de fitoterápicos;

17.3. realizar análise prospectiva da capacidade instalada nas diferentes regiões;

17.4. definir critérios diferenciados para alocação e distribuição dos recursos orçamentários e financeiros destinados às cadeias produtivas de fitoterápicos;

17.5. selecionar projetos estratégicos na área de plantas medicinais e fitoterápicos, visando ao investimento em projetos pilotos; e

17.6. utilização do poder de compra do Estado na área da saúde para o fortalecimento da produção nacional.

4 - MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO

A explicitação de diretrizes e prioridades desta Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, no âmbito federal, evidencia a necessidade de um processo contínuo de monitoramento e avaliação de sua implementação, por meio de:

1. criação do Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, grupo técnico interministerial formado por representantes do governo e dos diferentes setores da

sociedade civil envolvidos com o tema, que terá a missão dos referidos monitoramento e avaliação da implantação desta política. Esse comitê deverá inicialmente criar instrumentos adequados à mensuração de resultados para as diversas vertentes desta política, além de incentivar parcerias técnicas dos setores do governo envolvidos com sua implantação;

2. definição de critérios, parâmetros, indicadores e metodologia voltados, de forma específica e inovadora, à avaliação da política, sendo as informações alimentadoras do processo de monitoramento e avaliação, geradas no interior dos vários planos, programas, projetos, ações e atividades decorrentes dessa política nacional;

3. desdobramento desta política em seus objetivos, visando avaliar as questões relativas ao impacto de políticas intersetoriais sobre plantas medicinais e fitoterápicos, de forma a garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional. Para tanto, deverão ser mensuradas a ampliação das opções terapêuticas aos usuários e à garantia de acesso a plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia, observando-se a perspectiva de integralidade da atenção à saúde;

4. criação de marco regulatório para produção, distribuição e uso de plantas medicinais e fitoterápicos, e seu consequente acompanhamento, assim como das iniciativas de promoção à pesquisa, desenvolvimento de tecnologias e inovações nas diversas fases da cadeia produtiva;

5. acompanhamento, *pari passu*, pelo gestor federal, de movimentos estruturais, como: desenvolvimento sustentável das cadeias produtivas, fortalecimento da indústria farmacêutica nacional, uso sustentável da biodiversidade e repartição dos benefícios decorrentes do acesso aos recursos genéticos de plantas medicinais e ao conhecimento tradicional associado;

6. acompanhamento do cumprimento dos compromissos internacionais assumidos pelo País na área, com destaque àqueles de iniciativa das Nações Unidas, representada por diversos organismos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde - OMS, assim como aos preceitos da Convenção sobre Diversidade Biológica - CDB, da qual o Brasil é signatário. Acompanhamento, no âmbito interno, da consonância da presente política com as demais políticas nacionais, tendo em vista a incorporação alinhada e integrada de concepções, objetivos, metas e estratégias de saúde, desenvolvimento industrial e meio ambiente na agenda de governo.

PORTARIA Nº 971, DE 03 DE MAIO DE 2006

DOU DE 04/05/2006

Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.

O MINISTRO DE ESTADO DA SAÚDE, INTERINO, no uso da atribuição que lhe confere o art. 87, parágrafo único, inciso II, da Constituição Federal, e

Considerando o disposto no inciso II do art. 198 da Constituição Federal, que dispõe sobre a integralidade da atenção como diretriz do SUS;

Considerando o parágrafo único do art. 3º da Lei nº 8.080/90, que diz respeito às ações destinadas a garantir às pessoas e à coletividade condições de bem-estar físico, mental e social, como fatores determinantes e condicionantes da saúde;

Considerando que a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem estimulando o uso da Medicina Tradicional/Medicina Complementar/Alternativa nos sistemas de saúde de forma integrada às técnicas da medicina ocidental modernas e que em seu documento “Estratégia da OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005” preconiza o desenvolvimento de políticas observando os requisitos de segurança, eficácia, qualidade, uso racional e acesso;

Considerando que o Ministério da Saúde entende que as Práticas Integrativas e Complementares compreendem o universo de abordagens denominado pela OMS de Medicina Tradicional e Complementar/Alternativa - MT/MCA;

Considerando que a Acupuntura é uma tecnologia de intervenção em saúde, inserida na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), sistema médico complexo, que aborda de modo integral e dinâmico o processo saúde-doença no ser humano, podendo ser usada isolada ou de forma integrada com outros recursos terapêuticos, e que a MTC também dispõe de práticas corporais complementares que se constituem em ações de promoção e recuperação da saúde e prevenção de doenças;

Considerando que a Homeopatia é um sistema médico complexo de abordagem integral e dinâmica do processo saúde-doença, com ações no campo da prevenção de agravos, promoção e recuperação da saúde;

Considerando que a Fitoterapia é um recurso terapêutico caracterizado pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas e que tal abordagem incentiva o desenvolvimento comunitário, a solidariedade e a participação social;

Considerando que o Termalismo Social/Crenoterapia constituem uma abordagem reconhecida de indicação e uso de águas minerais de maneira complementar aos demais tratamentos de saúde e que nosso País dispõe de recursos naturais e humanos ideais ao seu desenvolvimento no Sistema Único de Saúde (SUS); e

Considerando que a melhoria dos serviços, o aumento da resolutividade e o incremento de diferentes abordagens configuram, assim, prioridade do Ministério da Saúde, tornando disponíveis opções preventivas e terapêuticas aos usuários do SUS e, por conseguinte, aumentando o acesso, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo a esta Portaria, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.

Parágrafo único. Esta Política, de caráter nacional, recomenda a adoção pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, da implantação e implementação das ações e serviços relativos às Práticas Integrativas e Complementares.

Art. 2º Definir que os órgãos e entidades do Ministério da Saúde, cujas ações se relacionem com o tema da Política ora aprovada, devam promover a elaboração ou a readequação de seus planos, programas, projetos e atividades, na conformidade das diretrizes e responsabilidades nela estabelecidas.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.
JOSÉ AGENOR ÁLVARES DA SILVA

ANEXO

Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde - SUS

PNPIC

1. INTRODUÇÃO

O campo das Práticas Integrativas e Complementares contempla sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos, os quais são também denominados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de medicina tradicional e complementar/alternativa (MT/MCA), conforme WHO, 2002. Tais sistemas e recursos envolvem abordagens que buscam estimular os mecanismos naturais de prevenção de agravos e recuperação da saúde por meio de tecnologias eficazes e seguras, com ênfase na escuta acolhedora, no desenvolvimento do vínculo terapêutico e na integração do ser humano com o meio ambiente e a sociedade. Outros pontos compartilhados pelas diversas abordagens abrangidas nesse campo são a visão ampliada do processo saúde-doença e a promoção global do cuidado humano, especialmente do autocuidado.

No final da década de 70, a OMS criou o Programa de Medicina Tradicional, objetivando a formulação de políticas na área. Desde então, em vários comunicados e resoluções, a OMS expressa o seu compromisso em incentivar os Estados-Membros a formularem e implementarem políticas públicas para uso racional e integrado da MT/MCA nos sistemas nacionais de atenção à saúde, bem como para o desenvolvimento de estudos científicos para melhor conhecimento de sua segurança, eficácia e qualidade. O documento “Estratégia da OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005” reafirma o desenvolvimento desses princípios.

No Brasil, a legitimação e a institucionalização dessas abordagens de atenção à saúde iniciou-se a partir da década de 80, principalmente após a criação do SUS. Com a descentralização e a participação popular, os estados e os municípios ganharam maior autonomia na definição de suas políticas e ações em saúde, vindo a implantar as experiências pioneiras.

Alguns eventos e documentos merecem destaque na regulamentação e tentativas de construção da política:

- 1985 - celebração de convênio entre o Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (Inamps), a Fiocruz, a Universidade Estadual do Rio de Janeiro e o Instituto Hahnemaniano do Brasil, com o intuito de institucionalizar a assistência homeopática na rede pública de saúde;

- 1986 - 8ª Conferência Nacional de Saúde (CNS), considerada também um marco para a oferta das Práticas Integrativas e Complementares no sistema de saúde do Brasil, visto que, impulsionada pela Reforma Sanitária, deliberou em seu relatório final pela "introdução de práticas alternativas de assistência à saúde no âmbito dos serviços de saúde, possibilitando ao usuário o acesso democrático de escolher a terapêutica preferida";

- 1988 - resoluções da Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (Ciplan) nºs 4, 5, 6, 7 e 8/88, que fixaram normas e diretrizes para o atendimento em homeopatia, acupuntura, termalismo, técnicas alternativas de saúde mental e fitoterapia;

- 1995 - instituição do Grupo Assessor Técnico-Científico em Medicinas Não-Convencionais, por meio da Portaria nº 2543/GM, de 14 de dezembro de 1995, editada pela então Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde;

- 1996 - 10ª Conferência Nacional de Saúde que, em seu relatório final, aprovou a "incorporação ao SUS, em todo o País, de práticas de saúde como a fitoterapia, acupuntura e homeopatia, contemplando as terapias alternativas e práticas populares";

- 1999 - inclusão das consultas médicas em homeopatia e acupuntura na tabela de procedimentos do SIA/SUS (Portaria nº 1230/GM de outubro de 1999);

- 2000 - 11ª Conferência Nacional de Saúde que recomenda "incorporar na atenção básica: Rede PSF e PACS práticas não convencionais de terapêutica como acupuntura e homeopatia";

- 2001 - 1ª Conferência Nacional de Vigilância Sanitária;

- 2003 - constituição de Grupo de Trabalho no Ministério da Saúde com o objetivo de elaborar a Política Nacional de Medicina Natural e Práticas Complementares (PMNPC ou apenas MNPC) no SUS (atual PNPIC);

- 2003 - Relatório da 1ª Conferência Nacional de Assistência Farmacêutica, que enfatiza a importância de ampliação do acesso aos medicamentos fitoterápicos e homeopáticos no SUS;

- 2003 - Relatório Final da 12ª CNS que delibera pela efetiva inclusão da MNPC no SUS (atual Práticas Integrativas e Complementares).

- 2004 - 2ª Conferência Nacional de Ciência Tecnologia e Inovações em Saúde à MNPC (atual Práticas Integrativas e Complementares) que foi incluída como nicho estratégico de pesquisa dentro da Agenda Nacional de Prioridades em Pesquisa;

- 2005 - Decreto Presidencial de 17 de fevereiro de 2005, que cria o Grupo de Trabalho para elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos; e

- 2005 - Relatório Final do Seminário "Águas Minerais do Brasil", em outubro, que indica a constituição de projeto piloto de Termalismo Social no SUS.

Levantamento realizado junto a Estados e municípios em 2004, mostrou a estruturação de algumas dessas práticas contempladas na política em 26 Estados, num total de 19 capitais e 232 municípios.

Esta política, portanto, atende às diretrizes da OMS e visa avançar na institucionalização das Práticas Integrativas e Complementares no âmbito do SUS.

1.1. MEDICINA TRADICIONAL CHINESA-ACUPUNTURA

A Medicina Tradicional Chinesa caracteriza-se por um sistema médico integral, originado há milhares de anos na China. Utiliza linguagem que retrata simbolicamente as leis da natureza e que valoriza a inter-relação harmônica entre as partes visando à integridade. Como fundamento, aponta a teoria do Yin-Yang, divisão do mundo em duas forças ou princípios fundamentais, interpretando todos os fenômenos em opostos complementares. O objetivo desse conhecimento é obter meios de equilibrar essa dualidade. Também inclui a teoria dos cinco movimentos que atribui a todas as coisas e fenômenos, na natureza, assim como no corpo, uma das cinco energias (madeira, fogo, terra, metal, água). Utiliza como elementos a anamnese, palpação do pulso, observação da face e da língua em suas várias modalidades de tratamento (acupuntura, plantas medicinais, dietoterapia, práticas corporais e mentais).

A acupuntura é uma tecnologia de intervenção em saúde que aborda de modo integral e dinâmico o processo saúde-doença no ser humano, podendo ser usada isolada ou de forma integrada com outros recursos terapêuticos. Originária da medicina tradicional chinesa (MTC), a acupuntura compreende um conjunto de procedimentos que permitem o estímulo preciso de locais anatômicos definidos por meio da inserção de agulhas filiformes metálicas para promoção, manutenção e recuperação da saúde, bem como para prevenção de agravos e doenças.

Achados arqueológicos permitem supor que essa fonte de conhecimento remonta há pelo menos 3000 anos. A denominação chinesa zhen jiu, que significa agulha (zhen) e calor (jiu), foi adaptada nos relatos trazidos pelos jesuítas no século XVII, resultando no vocábulo acupuntura (derivado das palavras latinas acus, agulha, e punctio, punção). O efeito terapêutico da estimulação de zonas neuroreativas ou "pontos de acupuntura" foi, a princípio, descrito e explicado numa linguagem de época, simbólica e analógica, consoante com a filosofia clássica chinesa.

No ocidente, a partir da segunda metade do século XX, a acupuntura foi assimilada pela medicina contemporânea, e graças às pesquisas científicas empreendidas em diversos países tanto do oriente como do ocidente, seus efeitos terapêuticos foram reconhecidos e têm sido paulatinamente explicados em trabalhos científicos publicados em respeitadas revistas científicas. Admite-se, atualmente, que a estimulação de pontos de acupuntura provoca a liberação, no sistema nervoso central, de neurotransmissores e outras substâncias responsáveis pelas respostas de promoção de analgesia, restauração de funções orgânicas e modulação imunitária.

A OMS recomenda a acupuntura aos seus Estados-Membros, tendo produzido várias publicações sobre sua eficácia e segurança, capacitação de profissionais, bem como métodos de pesquisa e avaliação dos resultados terapêuticos das medicinas complementares e tradicionais. O consenso do National Institutes of Health dos Estados Unidos referendou a indicação da acupuntura, de forma isolada ou como coadjuvante, em várias doenças e agravos à saúde, tais como odontalgias pós-operatórias, náuseas e vômitos pós-quimioterapia ou cirurgia em adultos, dependências químicas, reabilitação após acidentes vasculares cerebrais, dismenorréia, cefaléia, epicondilite, fibromialgia, dor miofascial, osteoartrite, lombalgias e asma, entre outras.

A MTC inclui ainda práticas corporais (lian gong, chi gong, tui-na, tai-chi-chuan); práticas mentais (meditação); orientação alimentar; e o uso de plantas medicinais (fitoterapia tradicional chinesa), relacionadas à prevenção de agravos e de doenças, a promoção e à recuperação da saúde.

No Brasil, a acupuntura foi introduzida há cerca de 40 anos. Em 1988, por meio da Resolução nº 5/88, da Comissão Interministerial de Planejamento e Coordenação (Ciplan), teve suas normas fixadas para atendimento nos serviços públicos de saúde.

Vários conselhos de profissões da saúde regulamentadas reconhecem a acupuntura como especialidade em nosso país, e os cursos de formação encontram-se disponíveis em diversas unidades federadas.

Em 1999, o Ministério da Saúde inseriu na tabela Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) do Sistema Único de Saúde a consulta médica em acupuntura (código 0701234), o que permitiu acompanhar a evolução das consultas por região e em todo o País. Dados desse sistema demonstram um crescimento de consultas médicas em acupuntura em todas as regiões. Em 2003, foram 181.983 consultas, com uma maior concentração de médicos acupunturistas na Região Sudeste (213 dos 376 cadastrados no sistema).

De acordo com o diagnóstico da inserção da MNPC nos serviços prestados pelo SUS e os dados do SIA/SUS, verifica-se que a acupuntura está presente em 19 estados, distribuída em 107 municípios, sendo 17 capitais.

Diante do exposto, é necessário repensar, à luz do modelo de atenção proposto pelo Ministério, a inserção dessa prática no SUS, considerando a necessidade de aumento de sua capilaridade para garantir o princípio da universalidade.

1.2.

HOMEOPATIA

A homeopatia, sistema médico complexo de caráter holístico, baseada no princípio vitalista e no uso da lei dos semelhantes foi enunciada por Hipócrates no século IV a.C. Foi desenvolvida por Samuel Hahnemann no século XVIII. Após estudos e reflexões baseados na observação clínica e em experimentos realizados na época, Hahnemann sistematizou os princípios filosóficos e doutrinários da homeopatia em suas obras Organon da Arte de Curar e Doenças Crônicas. A partir daí, essa racionalidade médica experimentou grande expansão por várias regiões do mundo, estando hoje firmemente implantada em diversos países da Europa, das Américas e da Ásia. No Brasil, a homeopatia foi introduzida por Benoit Mure, em 1840, tornando-se uma nova opção de tratamento.

Em 1979, é fundada a Associação Médica Homeopática Brasileira (AMHB); em 1980, a homeopatia é reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina (Resolução nº 1000); em 1990, é criada a Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas (ABFH); em 1992, é reconhecida como especialidade farmacêutica pelo Conselho Federal de Farmácia (Resolução nº 232); em 1993, é criada a Associação Médico-Veterinária Homeopática Brasileira (AMVHB); e em 2000, é reconhecida como especialidade pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária (Resolução nº 622).

A partir da década de 80, alguns Estados e municípios brasileiros começaram a oferecer o atendimento homeopático como especialidade médica aos usuários dos serviços públicos de saúde, porém como iniciativas isoladas e, às vezes, descontinuadas, por falta de uma política nacional. Em 1988, pela Resolução nº 4/88, a Ciplan fixou normas para atendimento em homeopatia nos serviços públicos de saúde e, em 1999, o Ministério da Saúde inseriu na tabela SIA/SUS a consulta médica em homeopatia.

Com a criação do SUS e a descentralização da gestão, foi ampliada a oferta de atendimento homeopático. Esse avanço pode ser observado no número de consultas em homeopatia que, desde sua inserção como procedimento na tabela do SIA/SUS, vem apresentando crescimento anual em torno de 10%. No ano de 2003, o sistema de informação do SUS e os dados do diagnóstico realizado pelo Ministério da Saúde em 2004 revelam que a homeopatia está presente na rede pública de saúde em 20 unidades da Federação, 16 capitais, 158 municípios, contando com registro de 457 profissionais médicos homeopatas.

Está presente em pelo menos 10 universidades públicas, em atividades de ensino, pesquisa ou assistência, e conta com cursos de formação de especialistas em homeopatia em 12 unidades da Federação. Conta ainda com a formação do médico homeopata aprovada pela Comissão Nacional de Residência Médica.

Embora venha ocorrendo aumento da oferta de serviços, a assistência farmacêutica em homeopatia não acompanha essa tendência. Conforme levantamento da AMHB, realizado em 2000, apenas 30% dos serviços de homeopatia da rede SUS forneciam medicamento homeopático. Dados do levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, em 2004, revelam que apenas 9,6% dos municípios que informaram ofertar serviços de homeopatia possuem farmácia pública de manipulação.

A implementação da homeopatia no SUS representa uma importante estratégia para a construção de um modelo de atenção centrado na saúde uma vez que:

- recoloca o sujeito no centro do paradigma da atenção, compreendendo-o nas dimensões física, psicológica, social e cultural. Na homeopatia o adoecimento é a expressão da ruptura da harmonia dessas diferentes dimensões. Dessa forma, essa concepção contribui para o fortalecimento da integralidade da atenção à saúde;

- fortalece a relação médico-paciente como um dos elementos fundamentais da terapêutica, promovendo a humanização na atenção, estimulando o autocuidado e a autonomia do indivíduo;

- atua em diversas situações clínicas do adoecimento como, por exemplo, nas doenças crônicas não-transmissíveis, nas doenças respiratórias e alérgicas, nos transtornos psicossomáticos, reduzindo a demanda por intervenções hospitalares e emergenciais, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos usuários; e

- contribui para o uso racional de medicamentos, podendo reduzir a farmacodependência;

Em 2004, com o objetivo de estabelecer processo participativo de discussão das diretrizes gerais da homeopatia, que serviram de subsídio à formulação da presente Política Nacional, foi realizado pelo Ministério da Saúde o 1º Fórum Nacional de Homeopatia, intitulado “A Homeopatia que queremos implantar no SUS”. Reuniu profissionais; Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde; Universidades Públicas; Associação de Usuários de Homeopatia no SUS; entidades homeopáticas nacionais representativas; Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems); Conselhos Federais de Farmácia e de Medicina; Liga Médica Homeopática Internacional (LMHI), entidade médica homeopática internacional, e representantes do Ministério da Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (ANVISA).

1.3. PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA

A fitoterapia é uma “terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal”. O uso de plantas medicinais na arte de curar é uma forma de tratamento de origens muito antigas, relacionada aos primórdios da medicina e fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações. Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças.

Desde a Declaração de Alma-Ata, em 1978, a OMS tem expressado a sua posição a respeito da necessidade de valorizar a utilização de plantas medicinais no âmbito sanitário, tendo em conta que 80% da população mundial utiliza essas plantas ou preparações destas no que se refere à atenção primária de saúde. Ao lado disso, destaca-se a participação dos países em desenvolvimento nesse processo, já que possuem 67% das espécies vegetais do mundo.

O Brasil possui grande potencial para o desenvolvimento dessa terapêutica, como a maior diversidade vegetal do mundo, ampla sociodiversidade, uso de plantas medicinais vinculado ao conhecimento tradicional e tecnologia para validar cientificamente esse conhecimento.

O interesse popular e institucional vem crescendo no sentido de fortalecer a fitoterapia no SUS. A partir da década de 80, diversos documentos foram elaborados, enfatizando a introdução de plantas medicinais e fitoterápicos na atenção básica no sistema público, entre os quais se destacam:

- a Resolução Ciplan nº 8/88, que regulamenta a implantação da fitoterapia nos serviços de saúde e cria procedimentos e rotinas relativas a sua prática nas unidades assistenciais médicas;

- o Relatório da 10ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 1996, que aponta no item 286.12: "incorporar no SUS, em todo o País, as práticas de saúde como a fitoterapia, acupuntura e homeopatia, contemplando as terapias alternativas e práticas populares" e, no item 351.10: "o Ministério da Saúde deve incentivar a fitoterapia na assistência farmacêutica pública e elaborar normas para sua utilização, amplamente discutidas com os trabalhadores em saúde e especialistas, nas cidades onde existir maior participação popular, com gestores mais empenhados com a questão da cidadania e dos movimentos populares";

- a Portaria nº 3916/98, que aprova a Política Nacional de Medicamentos, a qual estabelece, no âmbito de suas diretrizes para o desenvolvimento científico e tecnológico: "...deverá ser continuado e expandido o apoio às pesquisas que visem ao aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacionais, enfatizando a certificação de suas propriedades medicamentosas";

- o Relatório do Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica, realizado em 2003, que entre as suas recomendações, contempla: "integrar no Sistema Único de Saúde o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos";

- o Relatório da 12ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em 2003, que aponta a necessidade de se "investir na pesquisa e desenvolvimento de tecnologia para produção de medicamentos homeopáticos e da flora brasileira, favorecendo a produção nacional e a implantação de programas para uso de medicamentos fitoterápicos nos serviços de saúde, de acordo com as recomendações da 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica".

- a Resolução nº 338/04, do Conselho Nacional de Saúde que aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, a qual contempla, em seus eixos estratégicos, a "definição e pactuação de ações intersetoriais que visem à utilização das plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde, com respeito aos conhecimentos tradicionais incorporados, com embasamento científico, com adoção de políticas de geração de emprego e renda, com qualificação e fixação de produtores, envolvimento dos trabalhadores em saúde no processo de incorporação dessa opção terapêutica e baseada no incentivo à produção nacional, com a utilização da biodiversidade existente no País";

- 2005 - Decreto Presidencial de 17 de fevereiro de 2005, que cria o Grupo de Trabalho para elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

Atualmente, existem programas estaduais e municipais de fitoterapia, desde aqueles com memento terapêutico e regulamentação específica para o serviço, implementados há mais de 10 anos, até aqueles com início recente ou com pretensão de implantação. Em levantamento realizado pelo Ministério da Saúde no ano de 2004, verificou-se, em todos os municípios brasileiros, que a fitoterapia está presente em 116 municípios, contemplando 22 unidades federadas.

No âmbito federal, cabe assinalar, ainda, que o Ministério da Saúde realizou, em 2001, o Fórum para formulação de uma proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos, do qual participaram diferentes segmentos tendo em conta, em especial, a intersetorialidade envolvida na cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos. Em 2003, o Ministério promoveu o Seminário Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Assistência Farmacêutica. Ambas as iniciativas aportaram contribuições importantes para a formulação desta Política Nacional, como concretização de uma etapa para elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.

1.4. TERMALISMO SOCIAL/CRENOTERAPIA

O uso das Águas Minerais para tratamento de saúde é um procedimento dos mais antigos, utilizado desde a época do Império Grego. Foi descrita por Heródoto (450 a.C.), autor da primeira publicação científica termal.

O termalismo compreende as diferentes maneiras de utilização da água mineral e sua aplicação em tratamentos de saúde.

A crenoterapia consiste na indicação e uso de águas minerais com finalidade terapêutica atuando de maneira complementar aos demais tratamentos de saúde.

No Brasil, a crenoterapia foi introduzida junto com a colonização portuguesa, que trouxe ao País seus hábitos de usar águas minerais para tratamento de saúde. Durante algumas décadas foi disciplina conceituada e valorizada, presente em escolas médicas, como a UFMG e a UFRJ. O campo sofreu considerável redução de sua produção científica e divulgação com as mudanças surgidas no campo da medicina e da produção social da saúde como um todo, após o término da segunda guerra mundial.

A partir da década de 90, a Medicina Termal passou a dedicar-se a abordagens coletivas, tanto de prevenção quanto de promoção e recuperação da saúde, inserindo neste contexto o conceito de Turismo Saúde e de Termalismo Social, cujo alvo principal é a busca e a manutenção da saúde.

Países europeus como Espanha, França, Itália, Alemanha, Hungria e outros adotam desde o início do século XX o Termalismo Social como maneira de ofertar às pessoas idosas tratamentos em estabelecimentos termais especializados, objetivando proporcionar a essa população o acesso ao uso das águas minerais com propriedades medicinais, seja para recuperar seja para sua saúde, assim como preservá-la.

O termalismo, contemplado nas resoluções CIPLAN de 1988, manteve-se ativo em alguns serviços municipais de saúde de regiões com fontes termais como é o caso de Poços de Caldas, em Minas Gerais.

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 343, de 7 de outubro de 2004, é um instrumento de fortalecimento da definição das ações governamentais que envolvem a revalorização dos mananciais das águas minerais, o seu aspecto terapêutico, a definição de mecanismos de prevenção, de fiscalização, de controle, além do incentivo à realização de pesquisas na área.

2. OBJETIVOS

2.1 Incorporar e implementar as Práticas Integrativas e Complementares no SUS, na perspectiva da prevenção de agravos e da promoção e recuperação da saúde, com ênfase na atenção básica, voltada para o cuidado continuado, humanizado e integral em saúde.

2.2 Contribuir para o aumento da resolubilidade do Sistema e ampliação do acesso às Práticas Integrativas e Complementares, garantindo qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso.

2.3 Promover a racionalização das ações de saúde, estimulando alternativas inovadoras e socialmente contributivas ao desenvolvimento sustentável de comunidades.

2.4 Estimular as ações referentes ao controle/participação social, promovendo o envolvimento responsável e continuado dos usuários, gestores e trabalhadores, nas diferentes instâncias de efetivação das políticas de saúde.

3. DIRETRIZES

3.1. Estruturação e fortalecimento da atenção em Práticas Integrativas e Complementares no SUS, mediante:

- incentivo à inserção das Práticas Integrativas e Complementares em todos os níveis de atenção, com ênfase na atenção básica;

- desenvolvimento das Práticas Integrativas e Complementares em caráter multiprofissional, para as categorias profissionais presentes no SUS, e em consonância com o nível de atenção;

- implantação e implementação de ações e fortalecimento de iniciativas existentes;

- estabelecimento de mecanismos de financiamento;

- elaboração de normas técnicas e operacionais para implantação e desenvolvimento dessas abordagens no SUS; e

- articulação com a Política Nacional de Atenção à Saúde dos Povos Indígenas e as demais políticas do Ministério da Saúde.

3.2. Desenvolvimento de estratégias de qualificação em Práticas Integrativas e Complementares para profissionais no SUS, em conformidade com os princípios e diretrizes estabelecidos para Educação Permanente.

3.3. Divulgação e informação dos conhecimentos básicos das Práticas Integrativas e Complementares para profissionais de saúde, gestores e usuários do SUS, considerando as metodologias participativas e o saber popular e tradicional:

- Apoio técnico ou financeiro a projetos de qualificação de profissionais para atuação na área de informação, comunicação e educação popular em Práticas Integrativas e Complementares que atuem na estratégia Saúde da Família e Programa de Agentes Comunitários de Saúde.

- Elaboração de materiais de divulgação, como cartazes, cartilhas, folhetos e vídeos, visando à promoção de ações de informação e divulgação das Práticas Integrativas e Complementares, respeitando as especificidades regionais e culturais do País e direcionadas aos trabalhadores, gestores, conselheiros de saúde, bem como aos docentes e discentes da área de saúde e comunidade em geral.

- Inclusão das Práticas Integrativas e Complementares na agenda de atividades da comunicação social do SUS.

- Apoio e fortalecimento de ações inovadoras de informação e divulgação sobre Práticas Integrativas e Complementares em diferentes linguagens culturais, tais como jogral, hip hop, teatro, canções, literatura de cordel e outras formas de manifestação.

- Identificação, articulação e apoio a experiências de educação popular, informação e comunicação em Práticas Integrativas e Complementares.

3.4. Estímulo às ações intersetoriais, buscando parcerias que propiciem o desenvolvimento integral das ações.

3.5. Fortalecimento da participação social.

3.6. Provimento do acesso a medicamentos homeopáticos e fitoterápicos na perspectiva da ampliação da produção pública, assegurando as especificidades da assistência farmacêutica nesses âmbitos, na regulamentação sanitária.

- Elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais e da Relação Nacional de Fitoterápicos.

- Promoção do uso racional de plantas medicinais e dos fitoterápicos no SUS.

- Cumprimento dos critérios de qualidade, eficácia, eficiência e segurança no uso.

- Cumprimento das boas práticas de manipulação, de acordo com a legislação vigente.

3.7. Garantia do acesso aos demais insumos estratégicos das Práticas Integrativas e Complementares, com qualidade e segurança das ações.

3.8. Incentivo à pesquisa em Práticas Integrativas e Complementares com vistas ao aprimoramento da atenção à saúde, avaliando eficiência, eficácia, efetividade e segurança dos cuidados prestados.

3.9. Desenvolvimento de ações de acompanhamento e avaliação das Práticas Integrativas e Complementares, para instrumentalização de processos de gestão.

3.10. Promoção de cooperação nacional e internacional das experiências em Práticas Integrativas e Complementares nos campos da atenção, da educação permanente e da pesquisa em saúde.

- Estabelecimento de intercâmbio técnico-científico visando ao conhecimento e à troca de informações decorrentes das experiências no campo da atenção à saúde, à formação, à educação permanente e à pesquisa com unidades federativas e países onde as Práticas Integrativas e Complementares esteja integrada ao serviço público de saúde.

3.11. Garantia do monitoramento da qualidade dos fitoterápicos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

4. IMPLEMENTAÇÃO DAS DIRETRIZES

4.1. NA MEDICINA TRADICIONAL CHINESA-ACUPUNTURA

Premissa: desenvolvimento da Medicina Tradicional Chinesa-acupuntura em caráter multiprofissional, para as categorias profissionais presentes no SUS, e em consonância com o nível de atenção.

Diretriz MTCA 1

Estruturação e fortalecimento da atenção em MTC-acupuntura no SUS, com incentivo à inserção da MTC-acupuntura em todos os níveis do sistema com ênfase na atenção básica.

1. Na Estratégia Saúde da Família

Deverão ser priorizados mecanismos que garantam a inserção de profissionais de saúde com regulamentação em acupuntura dentro da lógica de apoio, participação e coresponsabilização com as ESF

Além disso, será função precípua desse profissional

- atuar de forma integrada e planejada de acordo com as atividades prioritárias da estratégia Saúde da Família;

- identificar, em conjunto com as equipes da atenção básica (ESF e equipes de unidades básicas de saúde) e a população, a(s) prática(s) a ser(em) adotada(s) em determinada área;

- trabalhar na construção coletiva de ações que se integrem a outras políticas sociais (intersectorialidade);

- avaliar, em conjunto com a equipe de saúde da família/atenção básica, o impacto na situação de saúde do desenvolvimento e implementação dessa nova prática, mediante indicadores previamente estabelecidos;

- atuar na especialidade com resolubilidade;
- trabalhar utilizando o sistema de referência/contra-referência num processo educativo; e
- discutir clinicamente os casos em reuniões tanto do núcleo quanto das equipes adscritas.

2. Centros especializados

Profissionais de saúde acupunturistas inseridos nos serviços ambulatoriais especializados de média e alta complexidade deverão participar do sistema referência/contra-referência, atuando de forma resolutiva no processo de educação permanente.

Profissionais de saúde acupunturistas inseridos na rede hospitalar do SUS.

Para toda inserção de profissionais que exerçam a acupuntura no SUS será necessário o título de especialista.

Deverão ser elaboradas normas técnicas e operacionais compatíveis com a implantação e o desenvolvimento dessas práticas no SUS.

Diretriz MTCA 2

Desenvolvimento de estratégias de qualificação em MTC/acupuntura para profissionais no SUS, consoante os princípios e diretrizes para a Educação Permanente no SUS.

1. Incentivo à capacitação para que a equipe de saúde desenvolva ações de prevenção de agravos, promoção e educação em saúde – individuais e coletivas – na lógica da MTC, uma vez que essa capacitação deverá envolver conceitos básicos da MTC e práticas corporais e meditativas. Exemplo: Tuí-Na, Tai Chi Chuan, Lian Gong, Chi Gong, e outros que compõem a atenção à saúde na MTC.

2. Incentivo à formação de banco de dados relativos a escolas formadoras.

3. Articulação com outras áreas visando ampliar a inserção formal da MTC/acupuntura nos cursos de graduação e pós-graduação para as profissões da saúde.

Diretriz MTCA 3

Divulgação e informação dos conhecimentos básicos da MTC/acupuntura para usuários, profissionais de saúde e gestores do SUS.

1. Para usuários

Divulgação das possibilidades terapêuticas; medidas de segurança; alternativas a tratamentos convencionais, além de ênfase no aspecto de prevenção de agravos e promoção das práticas corporais.

2. Para profissionais

Divulgação dos usos e possibilidades, necessidade de capacitação específica, de acordo com o modelo de inserção; medidas de segurança; alternativas a tratamentos convencionais e papel do profissional no Sistema.

3 Para gestores

Usos e possibilidades terapêuticas, necessidade de investimento em capacitação específica de profissionais, de acordo com o modelo de inserção; medidas de segurança; alternativas a tratamentos convencionais; possível redução de custos e incentivos federais para tal investimento.

Diretriz MTCA 4

Garantia do acesso aos insumos estratégicos para MTC/Acupuntura na perspectiva da garantia da qualidade e segurança das ações.

1. Estabelecimento de normas relativas aos insumos necessários para a prática da MTC/acupuntura com qualidade e segurança: agulhas filiformes descartáveis de tamanhos e calibres variados; moxa (carvão e/ou artemísia); esfera vegetal para acupuntura auricular; esfera metálica para acupuntura auricular; copos de ventosa; equipamento para eletroacupuntura; mapas de pontos de acupuntura.

2. Elaboração de Banco Nacional de Preços para esses produtos.

Diretriz MTCA 5

Desenvolvimento de ações de acompanhamento e avaliação para MTC/acupuntura.

Para o desenvolvimento de ações de acompanhamento e avaliação, deverão ser criados códigos de procedimentos, indicados a seguir, para que os indicadores possam ser compostos.

Serão contemplados para a criação dos códigos SAI/SUS para registro e financiamento dos procedimentos de acupuntura as categorias profissionais regulamentadas.

1. Inserção de códigos de procedimentos para informação e financiamento

- Sessão de Acupuntura com Inserção de Agulhas agulhamento seco em zonas neurorreativas de acupuntura (pontos de acupuntura)

Sessão de Acupuntura - outros procedimentos:

a) aplicação de ventosas - consiste em aplicar recipiente de vidro ou plástico, onde se gera vácuo, com a finalidade de estimular zonas neurorreativas (pontos de acupuntura);

b) eletroestimulação - consiste em aplicar estímulos elétricos determinados, de frequência variável de 1 a 1000 Hz, de baixa voltagem e baixa amperagem em zonas

neuroreativas (pontos de acupuntura); e

c) aplicação de laser de baixa potência em acupuntura - consiste em aplicar um estímulo produzido por emissor de laser de baixa potência (5 a 40 mW), em zona neuroreativa de acupuntura

1.1 Inserção nos códigos 04.011.03-1; 04.011.02-1; 0702101-1; 0702102-0, já existentes na tabela SIA/SUS, dos profissionais faltantes - para registro das ações de promoção da saúde em MTC/acupuntura.

2. Criação de códigos para registro de práticas corporais

Considerando que a MTC contempla em suas atividades de atenção à saúde práticas corporais, deverão ser criados códigos específicos para as práticas corporais no SUS para registro da informação:

- práticas corporais desenvolvidas em grupo na unidade, a exemplo do Tai Chi Chuan, do Lian Gong, do Chi Gong, automassagem;

- práticas corporais desenvolvidas em grupo na comunidade, a exemplo do Tai Chi Chuan, do Lian Gong, do Chi Gong; automassagem;

- práticas corporais individuais, a exemplo do Tuí-Na, da meditação, do Chi Gong; automassagem.

3. Avaliação dos serviços oferecidos

Estabelecimento de critérios para o acompanhamento da implementação e implantação da MTC/acupuntura, tais como: cobertura de consultas em acupuntura; taxa de procedimentos relacionados com a MTC/acupuntura; taxa de ações educativas relacionadas com a MTC/acupuntura; taxa de procedimentos relativos às práticas corporais - MTC/acupuntura, entre outros.

4. Acompanhamento da ação dos Estados no apoio à implantação desta Política Nacional.

Diretriz MTCA 6

Integração das ações da MTC/acupuntura com políticas de saúde afins.

Para tanto, deverá ser estabelecida integração com todas as áreas do MS, visando à construção de parcerias que propiciem o desenvolvimento integral das ações.

Diretriz MTCA 7

Incentivo à pesquisa com vistas a subsidiar a MTC/acupuntura no SUS como nicho estratégico da política de pesquisa no Sistema.

1. Incentivo a linhas de pesquisa em MTC/acupuntura que:

- aprimorem sua prática e avaliem sua efetividade, segurança e aspectos econômicos, num contexto pragmático, associado ou não a outros procedimentos e práticas complementares de saúde; experiências bem sucedidas (serviços e municípios);
- identifiquem técnicas e condutas mais eficazes, efetivas, seguras e eficientes para a resolução de problemas de saúde de uma dada população;
- apontem estratégias para otimização da efetividade do tratamento pela acupuntura e práticas complementares;
- estabelecer intercâmbio técnico-científico visando ao conhecimento e à troca de informações decorrentes das experiências no campo da formação, educação permanente e pesquisa com países onde a MTC/acupuntura esteja integrada ao serviço público de saúde.

Deverá ser observado, para o caso de pesquisas clínicas, o desenvolvimento de estudos que sigam as normas da CONEP/CNS.

Diretriz MTCA 8

Garantia de financiamento para as ações da MTC/acupuntura.

Para viabilizar o financiamento do modelo de atenção proposto, deverão ser adotadas medidas relativas:

- à inserção dos códigos de procedimentos com o objetivo de ampliar as informações sobre a MTC/ acupuntura no Sistema e promover o financiamento das intervenções realizadas;
- à garantia de um financiamento específico para divulgação e informação dos conhecimentos básicos da MTC/acupuntura para profissionais de saúde, gestores e usuários do SUS, considerando as metodologias participativas e o saber popular e tradicional.

Consideração: deverá ser realizada avaliação trimestral do incremento das ações realizadas a partir do primeiro ano, com vistas a ajustes no financiamento mediante desempenho e pactuação.

4.2. NA HOMEOPATIA

Premissa: desenvolvimento da Homeopatia em caráter multiprofissional, para as categorias profissionais presentes no SUS, e em consonância com o nível de atenção.

Diretriz H 1

Incorporação da homeopatia nos diferentes níveis de complexidade do Sistema, com ênfase na atenção básica, por meio de ações de prevenção de doenças e de promoção e recuperação da saúde.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. garantir as condições essenciais à boa prática em homeopatia, considerando suas peculiaridades técnicas, Infra-estrutura física adequada e insumos,
2. apoiar e fortalecer as iniciativas de atenção homeopática na atenção básica, obedecendo aos seguintes critérios::
 - priorizar mecanismos que garantam a inserção da atenção homeopática dentro da lógica de apoio, participação e co-responsabilização com as ESF;
 - na unidade de atenção básica prestar atendimento, de acordo com a demanda espontânea ou referenciada, aos usuários em todas as faixas etárias;
 - no caso da unidade do Saúde da Família (SF) possuir um profissional homeopata como médico do Saúde da Família, a ele deve ser oportunizada a prática da homeopatia, sem prejuízo das atribuições pertinentes ao profissional da estratégia de saúde da família;
3. apoiar e fortalecer as iniciativas de atenção homeopática na atenção especializada:
 - nos ambulatórios de especialidades ou nos centros de referência, prestar atendimento, de acordo com a demanda, aos usuários em todas as faixas etárias e prestar apoio técnico aos demais serviços da rede local;
 - em emergências, unidades de terapia intensiva, centros de cuidados paliativos ou em enfermarias hospitalares a homeopatia pode ser incorporada de forma complementar e contribuir para a maior resolubilidade da atenção;
4. estabelecer critérios técnicos de organização e funcionamento da atenção homeopática em todos os níveis de complexidade, de modo a garantir a oferta de serviços seguros, efetivos e de qualidade, avaliando as iniciativas já existentes nas unidades federadas e com a participação das sociedades científicas homeopáticas reconhecidas;
5. estabelecer intercâmbio técnico-científico visando ao conhecimento e à troca de informações relativas às experiências no campo da atenção homeopática com países onde a homeopatia esteja integrada ao serviço público de saúde.

Diretriz

H

2

Garantia de financiamento capaz de assegurar o desenvolvimento do conjunto de atividades essenciais à boa prática em homeopatia, considerando as suas peculiaridades técnicas.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. criar mecanismos de financiamento que garantam o acesso aos insumos inerentes à prática da homeopatia:
 - repertório homeopático e matéria médica homeopática em forma impressa e em

software;

2. criar incentivo para a garantia de acesso a medicamentos homeopáticos na perspectiva de:

- incentivo a implantação e/ou à adequação de farmácias públicas de manipulação de medicamentos homeopáticos, com possibilidade de ampliação para fitoterápicos, que atendam a demanda e à realidade loco-regional, segundo critérios estabelecidos, e em conformidade com a legislação vigente;

- estímulo à implantação de projetos para produção de matrizes homeopáticas nos laboratórios oficiais visando ao fornecimento às farmácias de manipulação de medicamentos homeopáticos locais ou regionais;

3 - garantir mecanismos de financiamento para projetos e programas de formação e educação permanente, que assegurem a especialização e o aperfeiçoamento em homeopatia aos profissionais do SUS, mediante demanda loco-regional e pactuação nos Pólos de Educação Permanente em Saúde;

4 - para a estruturação física dos serviços o Ministério da Saúde dispõe anualmente de financiamento federal por meio de convênios a partir de projetos apresentados ao Fundo Nacional de Saúde, cabendo também aos Estados e aos municípios o co-financiamento para a estruturação dos serviços de atenção homeopática;

5 - garantir financiamento específico para divulgação e informação dos conhecimentos básicos da homeopatia para profissionais de saúde, gestores e usuários do SUS, considerando as metodologias participativas e o saber popular.

Consideração: deverá ser realizada avaliação periódica do incremento das ações realizadas a partir do primeiro ano, com vistas a ajustes no financiamento mediante desempenho e pactuação.

Diretriz H 3

Provimento do acesso ao usuário do SUS do medicamento homeopático prescrito, na perspectiva da ampliação da produção pública.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. inclusão da homeopatia na política de Assistência Farmacêutica das três esferas de gestão SUS;

2. contemplar, na legislação sanitária, Boas Práticas de Manipulação para farmácias com manipulação de homeopáticos que atendam as necessidades do SUS nesta área;

3. ampliar a oferta de medicamentos homeopáticos, por intermédio de farmácias públicas de manipulação que atendam à demanda e às necessidades locais, respeitando a legislação pertinente às necessidades do SUS na área e com ênfase na assistência farmacêutica;

- criar incentivo voltado à implantação ou à melhoria de farmácias públicas de manipulação de medicamentos homeopáticos (possibilidade de ampliação para fitoterápicos), com contrapartida do município e/ou do Estado para sua manutenção e segundo critérios pré-estabelecidos

- elaboração de Banco Nacional de Preços para os materiais de consumo necessários ao funcionamento da farmácia de manipulação para dar suporte ao processo de licitação realizado pelos Estados e municípios;

4. incentivar a produção pelos laboratórios oficiais de:

- matrizes homeopáticas visando ao seu fornecimento às farmácias públicas de manipulação de medicamentos homeopáticos, estimulando parcerias com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e baseando-se na lista de policrestos e semipolicrestos definida pela Farmacotécnica Homeopática Brasileira - 2ª edição de 1997;

- medicamentos homeopáticos pelos laboratórios oficiais, objetivando seu fornecimento aos Estados e aos municípios e segundo estudos de viabilidade econômica;

5. induzir e apoiar a iniciativa local na identificação dos medicamentos – formas farmacêuticas, escalas, dinamizações e métodos empregados – necessários e mais utilizados nos serviços de homeopatia já existentes, elaborando, a partir, uma relação de orientação para a produção dos medicamentos e para as unidades de saúde, sujeita à revisão periódica e atendendo à realidade local;

Diretriz

H

4

Apoio a projetos de formação e de educação permanente, promovendo a qualidade técnica dos profissionais e consoante com os princípios da Política Nacional de Educação Permanente.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. promover a discussão da homeopatia na perspectiva da Educação Permanente em Saúde, por intermédio das instituições formadoras da área, dos usuários e dos profissionais de saúde homeopatas, visando à qualificação dos profissionais no SUS;

- articular, em consonância com os princípios e diretrizes estabelecidos para Educação Permanente em Saúde no SUS, a realização de diagnóstico acerca das dificuldades e das limitações atuais na prática clínica homeopática, no que se refere à formação e à necessidade de educação permanente dos profissionais homeopatas que atuam nos diversos níveis de complexidade do SUS, da atenção básica à atenção especializada;

2. Prover apoio técnico e financeiro ao desenvolvimento de projetos e programas de formação e educação permanente que assegurem a especialização e o aperfeiçoamento em homeopatia aos profissionais do SUS, considerando:

- a adoção de metodologias e formatos adequados às necessidades e às viabilidades locais e/ou loco-regionais, incluindo o ensino a distância e a formação em serviço;

- a pactuação de ações e iniciativas no campo da Educação Permanente em Saúde e que atenda à demanda loco-regional;

3. elaborar material informativo com o objetivo de apoiar os gestores do SUS no desenvolvimento de projetos locais de formação e educação permanente dos profissionais homeopatas, observando: os princípios e diretrizes do SUS; as recomendações da Política de Educação Permanente; os critérios estabelecidos pelas instituições homeopáticas de representação nacional, em termos das habilidades e competências dos profissionais homeopatas; e as diretrizes desta política;

4. apoiar técnica e financeiramente a estruturação física da homeopatia nos centros de referência, com atribuições: na implementação de atividades de ensino em serviço (estágios, formação e educação permanente); no desenvolvimento de pesquisas em homeopatia de interesse para o SUS; na integração de atividades de assistência, ensino e pesquisa, em articulação com princípios e diretrizes estabelecidos para a Educação Permanente em Saúde no SUS;

5. promover a inclusão da racionalidade homeopática nos cursos de graduação e pós-graduação strictu e lato sensu para profissionais da área de saúde;

6. promover a discussão sobre a homeopatia no processo de modificação do ensino de graduação;

7. fomentar e apoiar junto ao Ministério da Educação projetos de residência em homeopatia;

8. fomentar e apoiar iniciativas de criação e manutenção de Fórum Virtual Permanente, permitindo um espaço de discussão acerca da formação/episteme homeopática e modelo de atenção, de modo a tornar disponíveis produções, experiências e documentos visando à implementação da atenção homeopática no SUS;

9. apoiar a realização de fóruns de homeopatia nas três esferas de governo, objetivando a discussão e a avaliação da implantação e implementação da homeopatia no SUS;

10. estabelecer intercâmbio técnico-científico visando ao conhecimento e à troca de informações decorrentes das experiências no campo da formação, da educação permanente e da pesquisa com países onde a homeopatia esteja integrada ao serviço público de saúde.

Diretriz H 5

Acompanhamento e avaliação da inserção e implementação da atenção homeopática no SUS.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. desenvolver instrumentos adequados de acompanhamento e avaliação da inserção e implementação da atenção homeopática no SUS, com ênfase no acompanhamento e na avaliação das dificuldades de inserção identificadas e sua superação; e na criação de mecanismos para coleta de dados que possibilitem estudos e pesquisas e que sirvam

como instrumentos no processo de gestão;

2. acompanhar e avaliar os resultados dos protocolos de pesquisa nacionais implantados, com vistas à melhoria da atenção homeopática no SUS;

3. incluir no sistema de informação do SUS os procedimentos em homeopatia referente a atividade de educação e saúde na atenção básica para os profissionais de saúde de nível superior;

4. identificar o estabelecimento Farmácia de Manipulação Homeopática no cadastro de estabelecimentos de saúde

Diretriz H 6

Socializar informações sobre a homeopatia e as características da sua prática, adequando-as aos diversos grupos populacionais.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. incluir a homeopatia na agenda de atividades da comunicação social do SUS;

2. produzir materiais de divulgação, como cartazes, cartilhas, folhetos e vídeos, visando à promoção de ações de informação e divulgação da homeopatia, respeitando as especificidades regionais e culturais do País e direcionadas aos trabalhadores, aos gestores, dos conselheiros de saúde, bem como aos docentes e aos discentes da área de saúde e comunidade em geral;

3. apoiar e fortalecer ações inovadoras de informação e divulgação sobre homeopatia em diferentes linguagens culturais, tais como jogral, hip hop, teatro, canções, literatura de cordel e outras formas de manifestação;

4. identificar, articular e apoiar experiências de educação popular, informação e comunicação em homeopatia;

5. prover apoio técnico ou financeiro a projetos de qualificação de profissionais que atuam na estratégia Saúde da Família e Programa de Agentes Comunitários de Saúde, para atuação na área de informação, comunicação e educação popular em homeopatia, considerando a pactuação de ações e iniciativas de Educação Permanente em Saúde no SUS.

Diretriz H 7

Apoiar o desenvolvimento de estudos e pesquisas que avaliem a qualidade e aprimorem a atenção homeopática no SUS.

Para tanto, as medidas a serem adotadas buscarão:

1. incluir a homeopatia nas linhas de pesquisa do SUS;

2. identificar e estabelecer rede de apoio, em parceria com instituições formadoras,

associativas e representativas da homeopatia, universidades, faculdades e outros órgãos dos governos federal, estaduais e municipais, visando:

- ao fomento à pesquisa em homeopatia;

- à identificação de estudos e pesquisas relativos à homeopatia existentes no Brasil, com o objetivo de socializar, divulgar e embasar novas investigações;

- criar banco de dados de pesquisadores e pesquisas em homeopatia realizadas no Brasil, interligando-o com outros bancos de abrangência internacional;

3. identificar e divulgar as potenciais linhas de financiamento – Ministério da Ciência e Tecnologia, Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa, terceiro setor e outros – para a pesquisa em homeopatia;

4. apoiar a realização de estudo sobre representações sociais, junto a usuários e profissionais de saúde sobre homeopatia;

5. priorizar as linhas de pesquisas em homeopatia a serem implementadas pelo SUS, em especial aquelas que contemplem a avaliação da eficácia, da eficiência e da efetividade da homeopatia, visando ao aprimoramento e à consolidação da atenção homeopática no SUS;

6. apoiar a criação e a implantação de protocolos para avaliação de efetividade, resolubilidade, eficiência e eficácia da ação da homeopatia nas endemias e epidemias;

7. acompanhar e avaliar os resultados dos protocolos de pesquisa nacionais implantados, com vistas à melhoria da atenção homeopática no SUS.

4.3. NAS PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA

Diretriz PMF 1

Elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais e da Relação Nacional de Fitoterápicos.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. realizar diagnóstico situacional das plantas medicinais e fitoterápicos utilizados em programas estaduais, municipais e outros relacionados ao tema;

2. estabelecer critérios para inclusão e exclusão de plantas medicinais e fitoterápicos nas Relações Nacionais, baseados nos conceitos de eficácia e segurança;

3. identificar as necessidades da maioria da população, a partir de dados epidemiológicos das doenças passíveis de serem tratadas com plantas medicinais e fitoterápicos;

4. elaborar monografias padronizadas das plantas medicinais e fitoterápicos constantes nas Relações.

Provimento do acesso a plantas medicinais e fitoterápicos aos usuários do SUS.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. tornar disponíveis plantas medicinais e/ou fitoterápicos nas unidades de saúde, de forma complementar, seja na estratégia de saúde da família, seja no modelo tradicional ou nas unidades de média e alta complexidade, utilizando um ou mais dos seguintes produtos: planta medicinal “in natura”, planta medicinal seca (droga vegetal), fitoterápico manipulado e fitoterápico industrializado.

1.1. Quando a opção for pelo fornecimento da planta medicinal “in natura”, deverão ser observados os seguintes critérios:

- fornecimento das espécies constantes na Relação Nacional de Plantas Medicinais;
- fornecimento do memento referente às espécies utilizadas;
- utilização das espécies identificadas botanicamente, cuja produção tenha a garantia das boas práticas de cultivo orgânico, preservando a qualidade do ar, do solo e da água;
- implantação e manutenção de hortos oficiais de espécies medicinais e/ou estimulando hortas e hortos comunitários reconhecidos junto a órgãos públicos, para o fornecimento das plantas.

1.2. Quando a opção for pelo fornecimento da planta seca (droga vegetal), deverão ser observados os seguintes critérios:

- fornecimento das espécies constantes na Relação Nacional de Plantas Medicinais;
- fornecimento do memento referente às espécies utilizadas;
- utilização das espécies identificadas botanicamente, cuja produção tenha a garantia das boas práticas de cultivo orgânico, preservando a qualidade do ar, do solo e da água;
- obtenção da matéria-prima vegetal, processada de acordo com as boas práticas, oriunda de hortos oficiais de espécies medicinais, de cooperativas, de associações de produtores, de extrativismo sustentável ou de outros, com alvará ou licença dos órgãos competentes para tal;
- oferta de local adequado para o armazenamento das drogas vegetais.

1.3. Quando a opção for pelo fornecimento do fitoterápico manipulado, deverão ser observados os seguintes critérios:

- fornecimento do fitoterápico manipulado conforme memento associado à Relação Nacional de Plantas Medicinais e à legislação pertinente para atender as necessidades do SUS nesta área;

- utilização de matéria-prima vegetal, processada de acordo com às boas práticas, oriunda de hortos oficiais de espécies medicinais, de cooperativas, de associações de produtores, extrativismo sustentável ou de outros, com alvará ou licença de órgãos competente para tal;

- utilização dos derivados de matéria-prima vegetal, processados de acordo com as boas praticas de fabricação, oriundos de fornecedores com alvará ou licença dos órgãos competentes para tal;

- ampliação da oferta de fitoterápicos, por intermédio de farmácias públicas com manipulação de fitoterápicos, que atenda à demanda e às necessidades locais, respeitando a legislação pertinente às necessidades do SUS na área;

- elaboração de monografias sobre produtos oficinais (fitoterápicos) que poderão ser incluídos na farmacopéia brasileira;

- contemplar, na legislação sanitária, Boas Práticas de Manipulação para farmácias com manipulação de fitoterápicos que atendam às necessidades do SUS nesta área.

1.4. Quando a opção for pelo fornecimento do fitoterápico industrializado, deverão ser observados os seguintes critérios:

- fornecimento do produto conforme a Relação Nacional de Fitoterápicos;

- estímulo à produção de fitoterápicos, utilizando, prioritariamente, os laboratórios oficiais;

- fornecimento de fitoterápicos que atendam a legislação vigente;

- aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos aos usuários do SUS, conforme a organização dos serviços municipais de assistência farmacêutica.

Diretriz PFM 3

Formação e educação permanente dos profissionais de saúde em plantas medicinais e fitoterapia.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. definir localmente, em consonância com os princípios e diretrizes estabelecidos para a Educação Permanente em Saúde no SUS, a formação e educação permanente em plantas medicinais e fitoterapia para os profissionais que atuam nos serviços de saúde. A educação permanente de pessoas e equipes para o trabalho com plantas medicinais e fitoterápicos, dar-se-á nos níveis:

1.1. básico interdisciplinar comum a toda a equipe: contextualizando as Práticas Integrativas e Complementares, contemplando os cuidados gerais com as plantas medicinais e fitoterápicos.

1.2. específico para profissionais de saúde de nível universitário: detalhando os aspectos relacionados à manipulação, do uso e à prescrição das plantas medicinais e fitoterápicos.

1.3. específico para profissionais da área agrônômica: detalhando os aspectos relacionados à cadeia produtiva de plantas medicinais.

2. estimular a elaboração de material didático e informativo visando apoiar os gestores do SUS no desenvolvimento de projetos locais de formação e educação permanente.

3. estimular estágios nos serviços de fitoterapia aos profissionais das equipes de saúde e aos estudantes dos cursos técnicos e de graduação.

4. estimular as universidades a inserir, nos cursos de graduação e pós-graduação envolvidos na área, disciplinas com conteúdo voltado às plantas medicinais e fitoterapia.

Diretriz PMF 4

Acompanhamento e avaliação da inserção e implementação das plantas medicinais e fitoterapia no SUS.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. desenvolver instrumentos de acompanhamento e avaliação;

2. monitorar as ações de implantação e implementação por meio dos dados gerados;

3. propor medidas de adequação das ações, subsidiando as decisões dos gestores a partir dos dados coletados;

4. identificar o estabelecimento Farmácia de Manipulação de Fitoterápicos no cadastro de estabelecimentos de saúde.

Diretriz PMF 5

Fortalecimento e ampliação da participação popular e do controle social.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. resgatar e valorizar o conhecimento tradicional e promover a troca de informações entre grupos de usuários, detentores de conhecimento tradicional, pesquisadores, técnicos, trabalhadores em saúde e representantes da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos;

2. estimular a participação de movimentos sociais com conhecimento do uso tradicional de plantas medicinais nos Conselhos de Saúde;

3. incluir os atores sociais na implantação e na implementação desta Política Nacional no SUS;

4. ampliar a discussão sobre a importância da preservação ambiental na cadeia produtiva;

5. estimular a participação popular na criação de hortos de espécies medicinais como apoio ao trabalho com a população, com vistas à geração de emprego e renda.

Diretriz PMF 6

Estabelecimento de política de financiamento para o desenvolvimento de ações voltadas à implantação das plantas medicinais e da fitoterapia no SUS.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. para a obtenção de plantas in natura – planejar, a partir da articulação entre as esferas de competência a implantação e a manutenção de hortos oficiais de espécies medicinais ou hortas e hortos comunitários reconhecidos junto a órgãos públicos, para o fornecimento das plantas;

2. para a obtenção de plantas secas – planejar, a partir da articulação entre as esferas de competência, a obtenção de matéria-prima vegetal, processada de acordo com as boas práticas, oriunda de hortos oficiais de espécies medicinais, cooperativas, associações de produtores, extrativismo sustentável ou outros, com alvará ou licença dos órgãos competentes para tal;

3. para a obtenção de fitoterápico manipulado – criar incentivo voltado à implantação ou à melhoria das farmácias públicas de manipulação de fitoterápicos, com possibilidade de ampliação para homeopáticos, com contrapartida do município e/ou do estado para sua manutenção e segundo critérios pré-estabelecidos e legislação pertinente para atender às necessidades do SUS nesta área;

4. para a obtenção de fitoterápico industrializado – incentivar a produção de fitoterápicos, utilizando, prioritariamente, os laboratórios oficiais, assim como criar incentivo para aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos aos usuários do SUS, conforme a organização dos serviços de assistência farmacêutica;

5. para divulgação e informação dos conhecimentos básicos da fitoterapia para profissionais de saúde, gestores e usuários do SUS, considerando as metodologias participativas e o saber popular e tradicional - garantir financiamento específico.

Diretriz PMF 7

Incentivo à pesquisa e desenvolvimento de plantas medicinais e fitoterápicos, priorizando a biodiversidade do País.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. garantir linhas de financiamento nos Ministérios da Saúde, da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, do Meio Ambiente, da Ciência e Tecnologia, nas Fundações de Amparo à Pesquisa, na Organização Mundial da Saúde/ Organização Pan-Americana da Saúde (OMS/Opas), para pesquisas sobre os itens da Relação de Plantas Medicinais com

Potencial de Utilização no SUS e para estímulo à produção nacional, visando assegurar o fornecimento regular ao mercado interno;

2. incorporar à Relação de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização para o SUS na Agenda Nacional de Prioridades em Pesquisa e Saúde;

3. estimular linhas de pesquisa em fitoterapia nos cursos de pós-graduação strictu sensu junto às universidades e aos institutos de pesquisa;

4. incentivar a realização e a aplicação de protocolos para o desenvolvimento de pesquisa em fitoterapia, relacionada aos aspectos epidemiológicos, clínicos e da assistência farmacêutica;

5. promover pesquisa e desenvolvimento tecnológico, com base no uso tradicional das plantas medicinais, priorizando as necessidades epidemiológicas da população, com ênfase nas espécies nativas e naquelas que estão sendo utilizadas no setor público e nas organizações dos movimentos sociais;

6. garantir recursos para apoio e desenvolvimento de centros de pesquisas clínicas na área da fitoterapia;

7. incentivar o desenvolvimento de estudos de farmacovigilância e farmacoepidemiologia;

8. - implantar bancos de dados dos programas de fitoterapia, das instituições de pesquisas, dos pesquisadores e dos resultados de pesquisas com plantas medicinais e fitoterápicos.

Diretriz

PMF

8

Promoção do uso racional de plantas medicinais e dos fitoterápicos no SUS.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. divulgar as Relações Nacionais de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos;

2. garantir o suporte técnico em todas as etapas de implantação e implementação da fitoterapia;

3. envolver os gestores do SUS no desenvolvimento das ações de comunicação e divulgação, oferecendo os meios necessários (conteúdos, financiamento e metodologias, entre outros);

4. desenvolver campanhas educativas buscando a participação dos profissionais de saúde com vistas ao uso racional;

5. desenvolver ações de informação e divulgação aos usuários do SUS, por meio de cartazes, cartilhas, folhetos, vídeos, entre outros, respeitando as especificidades regionais e culturais do País;

6. incluir a fitoterapia na agenda de atividades da comunicação social do SUS;
7. desenvolver ações de farmacoepidemiologia e farmacovigilância;
8. identificar, articular e apoiar experiências de educação popular, informação e comunicação em fitoterapia.

Diretriz PMF 9

Garantia do monitoramento da qualidade dos fitoterápicos pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

Para tanto, deverão ser adotadas medidas que possibilitem:

1. financiamento aos laboratórios oficiais de controle de qualidade;
2. implantação/inserção de sistema de informação sobre o uso, os efeitos e a qualidade destes medicamentos;
3. formação dos profissionais de Vigilância Sanitária para o monitoramento da qualidade destes medicamentos;
4. apoio aos serviços de vigilância sanitária para o desempenho neste campo.

4.4. NO TERMALISMO SOCIAL/CRENOTERAPIA

Diretriz TSC 1

Incentivo à criação de Observatórios de Saúde onde atualmente são desenvolvidas experiências em Termalismo Social, no âmbito do SUS

Para tanto, as medidas a serem empreendidas buscarão:

1. instituir, mediante termos de cooperação técnica bipartite ou tripartite, observatório das experiências consolidadas no termalismo social, acompanhando sua inserção no SUS local;
2. desenvolver ações de acompanhamento e avaliação das práticas de termalismo/crenoterapia desenvolvidas nos serviços;
3. apoiar as iniciativas de divulgação e capacitação para ações referentes ao termalismo social/crenoterapia no SUS;
4. estimular a interlocução entre as esferas de governo e a sociedade civil visando à implantação de Projetos Piloto de termalismo nos Estados e nos municípios que possuem fontes de água mineral com potencial terapêutico;
5. estimular as esferas governamentais para realização de análises físico-químicas periódicas das águas minerais;

- 6. apoiar estudos e pesquisas sobre a utilização terapêutica das águas minerais;
- 7. Elaborar e publicar material informativo sobre os resultados dos Observatórios de Saúde.

5. RESPONSABILIDADES INSTITUCIONAIS

5.1. GESTOR FEDERAL

- Elaborar normas técnicas para inserção das Práticas Integrativas e Complementares no SUS.
- Definir recursos orçamentários e financeiros para a implementação desta Política, considerando a composição tripartite.
- Estimular pesquisas nas áreas de interesse, em especial aquelas consideradas estratégicas para formação e desenvolvimento tecnológico para as Práticas Integrativas e Complementares.
- Estabelecer diretrizes para a educação permanente em Práticas Integrativas e Complementares.
- Manter articulação com os estados para apoio à implantação e supervisão das ações.
- Promover articulação intersetorial para a efetivação desta Política Nacional.
- Estabelecer instrumentos e indicadores para o acompanhamento e avaliação do impacto da implantação/implementação desta Política.
- Divulgar a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS.
- Garantir a especificidade da assistência farmacêutica em homeopatia e fitoterapia para o SUS na regulamentação sanitária.
- Elaborar e revisar periodicamente a Relação Nacional de Plantas Medicinais, a Relação de Plantas Medicinais com Potencial de Utilização no SUS e a Relação Nacional de Fitoterápicos (esta última, segundo os critérios da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/Rename).
- Estabelecer critérios para inclusão e exclusão de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos nas Relações Nacionais.
- Elaborar e atualizar periodicamente as monografias de plantas medicinais, priorizando as espécies medicinais nativas nos moldes daquelas formuladas pela OMS.
- Elaborar mementos associados à Relação Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos.
- Estabelecer normas relativas ao uso de plantas medicinais e fitoterápicos nas ações de atenção à saúde no SUS.

- Fortalecer o Sistema de Farmacovigilância Nacional, incluindo ações relacionadas às plantas medicinais, fitoterápicos e medicamentos homeopáticos.
- Implantar um banco de dados dos serviços de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, das instituições de ensino e pesquisa, assim como de pesquisadores e resultados das pesquisas científicas em Práticas Integrativas e Complementares.
- Criação de Banco Nacional de Preços para os insumos das Práticas Integrativas e Complementares pertinentes, para orientação aos estados e aos municípios.

5.2. GESTOR ESTADUAL

- Elaborar normas técnicas para inserção das Práticas Integrativas e Complementares na rede de saúde.
- Definir recursos orçamentários e financeiros para a implementação desta Política, considerando a composição tripartite.
- Promover articulação intersetorial para a efetivação da Política.
- Implementar as diretrizes da educação permanente em consonância com a realidade loco-regional.
- Estabelecer instrumentos e indicadores para o acompanhamento e a avaliação do impacto da implantação/implementação desta Política.
- Manter articulação com municípios para apoio à implantação e à supervisão das ações.
- Divulgar a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS.
- Acompanhar e coordenar a assistência farmacêutica com plantas medicinais, fitoterápicos e medicamentos homeopáticos.
- Exercer a vigilância sanitária no tocante as Práticas Integrativas e Complementares e ações decorrentes, bem como incentivar o desenvolvimento de estudos de farmacovigilância e farmacoepidemiologia, com especial atenção às plantas medicinais e aos fitoterápicos, no seu âmbito de atuação.
- Apresentar e aprovar proposta de inclusão das Práticas Integrativas e Complementares no Conselho Estadual de Saúde.

5.3. GESTOR MUNICIPAL

- Elaborar normas técnicas para inserção das Práticas Integrativas e Complementares na rede municipal de saúde.
- Definir recursos orçamentários e financeiros para a implementação desta Política, considerando a composição tripartite.

- Promover articulação intersetorial para a efetivação da Política.
- Estabelecer mecanismos para a qualificação dos profissionais do sistema local de saúde.
- Estabelecer instrumentos de gestão e indicadores para o acompanhamento e a avaliação do impacto da implantação/implementação da Política.
- Divulgar a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS.
- Realizar assistência farmacêutica com plantas medicinais, fitoterápicos e homeopáticos, bem como a vigilância sanitária no tocante a esta Política e suas ações decorrentes na sua jurisdição.
- Apresentar e aprovar proposta de inclusão das Práticas Integrativas e Complementares no Conselho Municipal de Saúde.
- Exercer a vigilância sanitária no tocante as Práticas Integrativas e Complementares e às ações decorrentes, bem como incentivar o desenvolvimento de estudos de farmacovigilância e farmacoepidemiologia, com especial atenção às plantas medicinais e aos fitoterápicos, no seu âmbito de atuação.