

Nota Técnica n.º 01/2018/GMESP/GGMED/ANVISA

Assunto	Monitoramento do teor de ascaridol em fitoterápicos e insumos vegetais obtidos a partir da espécie <i>Peumus boldus</i> Molina.
---------	--

1. O objetivo da presente nota técnica é fornecer orientações a respeito de fitoterápicos contendo insumos ativos obtidos a partir da espécie vegetal *Peumus boldus* Molina quanto à necessidade de monitoramento do teor de ascaridol nos insumos vegetais e produtos acabados.
2. A espécie *Peumus boldus* Molina consta na Lista de Produtos Tradicionais Fitoterápicos de Registro Simplificado, publicada pela IN n° 02/2014. Dessa forma, os fitoterápicos contendo insumos ativos obtidos a partir da referida espécie vegetal são isentos da apresentação de provas adicionais de segurança e eficácia, desde que respeitadas todas as condições ali dispostas, conforme disposto na RDC n° 26/2014.
3. Além disso, a referida espécie vegetal também possui monografia elaborada pelo Comitê de Produtos Medicinais Fitoterápicos (*Committe on Herbal Medicinal Products* - HMPC) da *European Medicines Agency* (EMA), sendo esse documento uma das referências utilizadas para a inclusão da espécie na Lista publicada pela IN n° 02/2014. Na versão mais recente da monografia (EMA/HMPC/453725/2016), consta a seguinte informação: “*The levels of ascaridole in herbal preparations and herbal medicinal products should be determined*”.
4. Além disso, o *Assessment report on Peumus boldus* Molina (EMA/HMPC/453726/2016), publicado paralelamente à monografia supracitada, traz a seguinte ressalva: “*In view of the potential presence in herbal preparations and herbal medicinal products of the toxic ascaridole constituent (see Section 3.3.7), only herbal teas and aqueous extracts are considered acceptable. However, the levels of ascaridole in the herbal preparations and herbal medicinal products should be determined. The use of comminuted herbal substance as such, and of ethanolic extracts of boldo leaf are not considered acceptable for traditional herbal medicinal products in view of the potential risks associated with the toxic ascaridole constituent (see Section 3.3.7)*”.
5. O ascaridol é um monoterpeneo bicíclico que possui uma ponte formada por um grupamento funcional peróxido. Essa substância está presente em diversos óleos essenciais, incluindo o da espécie de *Peumus boldus*. A toxicidade do óleo essencial de

Peumus boldus foi avaliada em modelos animais, sendo relatados valores de DL₅₀ de 0,13g/Kg em ratos (V.O.), sendo observadas convulsões com doses de 0,07 g/Kg.

6. Portanto, considerando os riscos potenciais relativos à presença de ascaridol em níveis não controlados nos fitoterápicos contendo insumos ativos obtidos a partir da espécie vegetal *Peumus boldus*, vimos, por meio da presente Nota Técnica, prestar as seguintes orientações:
 - a. Para os fitoterápicos com registro válido que se enquadrem na situação descrita no presente documento, deve-se incluir, nas análises de controle de qualidade do insumo ativo e do produto acabado, testes destinados ao monitoramento do teor de ascaridol, estabelecendo limites máximos aceitáveis devidamente embasados em dados de referências técnico-científicas reconhecidas. O limite máximo de conteúdo de óleos essenciais previsto na monografia da espécie vegetal presente na Farmacopeia Europeia 9 pode ser utilizado como parâmetro para definição dos critérios de aceitação para o teor de ascaridol nos insumos ativos, mediante apresentação dos cálculos pertinentes. Para o produto acabado, o critério de aceitação deve ser definido conforme a posologia recomendada, considerando a dose diária máxima tolerável do ascaridol. A apresentação dessas análises deve ser feita à Anvisa por meio de protocolo de petição de alteração pós-registro com o assunto “Atualização de especificações e método analítico”.
 - b. As petições de registro de fitoterápicos contendo a espécie *Peumus boldus* a serem protocoladas na Anvisa deverão contemplar documentação referente aos ensaios supracitados no Relatório de Controle da Qualidade. Para as petições que já tenham sido protocoladas e que ainda não tenham tido sua análise iniciada, a referida documentação poderá ser apresentada por meio de aditamento. Para as petições de registro cuja análise tenha sido iniciada em momento anterior à publicação da presente Nota Técnica, a solicitação da apresentação da documentação relacionada aos referidos ensaios será solicitada pela área técnica por meio de Notificação de Exigência.
7. Os casos não previstos na presente Nota Técnica poderão ser apresentados à GMESP, por meio dos canais de atendimento disponibilizados pela Anvisa, para orientações específicas.