

## **Seminário de Orientação ao Setor Regulado na Área de Medicamentos**

### **Respostas aos questionamentos referentes às apresentações das categorias de Medicamentos Específicos e Fitoterápicos**

1. Como cumprir a exigência de apresentar a foto da CCD (cromatografia em camada delgada) no tempo inicial da estabilidade e no tempo final, depois que o estudo já está concluído? Estes dados deveriam estar disponíveis na empresa para a inspeção.

R. Podem ser apresentados não só fotografias, mas qualquer forma de registro da imagem inicial do CCD; formas confiáveis evidentemente excluem desenhos representativos dos cromatogramas. Mesmo que o estudo já esteja terminado, se foram usados CCD's estes evidentemente devem ter sido registrados.

2. A portaria 185/99 afirma que o importador deve relatar os ensaios a serem realizados no país, mas não afirma quais. Consultamos a inspeção, que demonstrou não haver consenso sobre o que exigir. A princípio todos pensam que o doseamento é fundamental a identificação também. Se a ANVISA deseja que todos os ensaios farmacopéicos sejam refeitos quando o produto entra no Brasil, deve regulamentar esta exigência tornando claro as obrigações do importador?

R. É necessário a realização completa de todos os testes de controle de qualidade do produto conforme Portaria 185/99: "Art. 2º A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos produtos que importar. § 1º Todos os produtos importados devem ser submetidos a ensaios completos de controle de qualidade, lote a lote, através de laboratório próprio da importadora ou da contratação de serviços de terceiros."

3. Esclarecer se é necessário realizar análise de controle de qualidade completa para produto acabado importado ou se a realização do teste de doseamento e outros testes mais importantes atendem as disposições da GMEFH.

R. É necessário a realização completa de todos os testes de controle de qualidade do produto conforme Portaria 185/99: "Art. 2º A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos produtos que importar. § 1º Todos os produtos importados devem ser submetidos a ensaios completos de controle de qualidade, lote a lote, através de laboratório próprio da importadora ou da contratação de serviços de terceiros."

4. A metodologia analítica de controle de qualidade foi desenvolvida e validada em outro país. Para realizar a análise de rotina tem que fazer a co-validação. Por ser importado no Brasil não tem como conseguir o placebo e o ativo? O que Fazer?

R. Nos casos de transferência de metodologia analítica de controle de qualidade a empresa deverá realizar a co-validação de acordo com a RE 899/03 que diz: "1.8. No caso da transferência de metodologias da matriz para suas subsidiárias no Brasil e/ou das empresas nacionais para os centros de estudos de equivalência farmacêutica, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros de precisão, especificidade e linearidade. Cópia de toda a documentação original da

validação da metodologia deverá ser anexada, como prova de que a metodologia foi originalmente validada e deverá conter, no mínimo, todos os parâmetros relacionados no item 1.7.”.

O fato de ser importado não justifica a afirmativa de que não se pode conseguir o ativo e o placebo. Se realmente não for possível consegui-los, a falta da co-validação impedirá a concessão do registro.

5. Para adequação à categoria de específicos, mesmo que o produto não tenha alterado a formulação, é necessário a realização de novo estudo de estabilidade? Por exemplo, uma vitamina C que antes era registrada como similar, no momento da renovação passa a ser classificada como específico. Há necessidade de apresentar novos estudos?

R. Não desde que obedecido os critérios de adequação presentes da RE 01/05.

6. Na apresentação de específicos, ficou claro que nos casos de polivitamínicos devem-se analisar todas as vitaminas que compõem o produto. No entanto foi falado anteriormente que em alguns casos (exemplo ácido fólico) escolhe-se apenas um ativo para realizar o doseamento. Gostaria de esclarecimento sobre qual o procedimento correto a ser adotado.

R. A empresa deve realizar o controle de qualidade (doseamento) de todas as substâncias ativas de sua formulação, e no caso do teste de dissolução de comprimidos polivitamínicos e poliminerais a empresa deverá realizar o doseamento de apenas um ativo.

7. Como estão sendo conduzidas as adequações de marcas que já estão no mercado, com relação ao complemento PLUS, MAX, HIPER? Na renovação as empresas deverão retirar esses complementos de marca?

R. Sim, pois de acordo com o artigo 5º, § 1º, § 3º da lei nº 6360/1976 e Resolução RDC nº 92/2000 em seu artigo 4º, § 2º e § 7º, esta Agência entende que os radicais PLUS, MAX e HIPER não poderão ser adotados uma vez que induzem o consumidor a acreditar que o medicamento tenha um efeito terapêutico maior que outro medicamento com mesmos princípios ativos e concentrações, o que não é característica do produto em questão. E ainda, a Portaria 34 de 20/12/66 em seu item primeiro diz: *“Não será permitido o uso das expressões concentrado, forte, fraco e de outras com o mesmo propósito para identificação de especialidade farmacêutica apresentada em diferentes concentrações”*.

8. Vitaminas em produtos isentos de prescrição em que o paciente tem conhecimento dos chamados “nomes populares” seria possível adotarmos, além da DCB, seu nome popular?

R. Sim, pois de acordo com o artigo 3.5 do anexo da RDC 333/03 diz: “No caso de polivitamínicos, poliminerais e ou poliaminoácidos pode-se **adotar os sinônimos usuais apresentados na literatura técnica**. Os nomes ainda podem estar acrescidos de uma sigla, complemento adicional ou parte do nome do laboratório de reconhecida propriedade do mesmo.” (grifo nosso)

9. No processo a empresa apresenta estudos de estabilidade realizados de acordo com RE 560/02 (com lotes de fabricação datados de 2003). A empresa pode apresentar estes estudos no registro e/ou renovação?

R. Sim, pois de acordo com a RE 01/05 no seu item 5.2 diz: “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 re-qualificadas para umidade de 75% a partir da data de publicação desta Resolução. Fica a critério da empresa reiniciar ou não estes estudos.” Salientamos que se aplica aos estudos realizados com o parâmetro de umidade diferente, como no caso da RE 560/02.

10. Particpei no ano passado, de várias discussões com relação a RDC 138/03 e nestas discussões com a própria ANVISA, era previsto que nos casos de associação poderia se enquadrar o medicamento em mais de um grupo terapêutico e com isso usar as indicações desses grupos. Exemplo: produto BBB (princípio ativo A + princípio ativo B). Os dois ativos estão enquadrados no GITE e, portanto, poderiam ser utilizadas as indicações do grupo terapêutico onde está enquadrado o princípio ativo A + indicação do grupo terapêutico onde está enquadrado o princípio ativo B.

Pergunta: Este entendimento está correto? Esse entendimento foi alterado dentro da Anvisa?

R. O produto poderá ou não ser enquadrado em duas categorias presentes na GITE, dependendo das propriedades terapêuticas alegadas para o medicamento, considerando-se a racionalidade da associação comprovada através de estudos clínicos que serão analisados caso a caso.

11. É impraticável, muitas vezes, utilizar padrão na CCD já que a quantidade necessária é muito grande e os padrões normalmente são caros, e só comercializados em pequenas quantidades. Não podemos realizar a CCD de uma referência bibliográfica reconhecida? Se não, por quê?

R. As quantidades requeridas para a execução de CCD são mínimas, portanto o argumento de alto custo não se sustenta. Pode ser admitida a apresentação de CCD do extrato, comparado a uma CCD “padrão” de uma referência bibliográfica reconhecida; a aceitação dependerá da qualidade tanto da referência como da CCD do extrato.

12. A exemplo da *Valeriana officinalis*, cuja monografia consta em farmacopéia e nesta exige a análise do marcador ácido valerênico, considerando que é o marcador que garante a qualidade do produto, pergunta: Por que, não aceitar a realização de análise de acordo com essa farmacopéia?

R. A questão não tem muito sentido, uma vez que a questão não é aceitar ou deixar de aceitar o que está na Farmacopéia: o que acontece é que a Farmacopéia Européia e a USP diferem na forma de dosar o extrato, a européia dosa todos os ácidos valerênicos, a USP apenas o ácido valerênico. Ambos são aceitos, desde que, no caso de doseamento feito de acordo com a USP, se demonstre a correspondência com o teor total de ácidos valerênicos, uma vez que é esse padrão (teor de ácidos valerênicos totais) que está presente na literatura sobre a eficácia e a segurança do produto.