

Nº 126 - DOU – 06/07/22 - Seção 1 – p.191

MINISTÉRIO DA SAÚDE
AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

RESOLUÇÃO - RDC Nº 718, DE 1º DE JULHO DE 2022

Dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos.

O Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 172, IV, aliado ao art. 187, VI do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve, ad referendum, adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e determinar a sua publicação.

CAPÍTULO I DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I Objeto

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre o registro, alterações e revalidações de registro dos medicamentos probióticos.

Seção II Definições

Art. 2º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - certificado de boas práticas de fabricação (CBPF): documento legal, emitido pela Autoridade Sanitária competente do país de fabricação, atestando que determinada linha de produção da empresa cumpre com os requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) estabelecidos pela legislação vigente;

II- componente ativo: componente principal para atividade terapêutica pretendida, utilizada na produção de medicamentos probióticos;

III- detentor do registro (titular do registro): pessoa jurídica que possui o registro de um produto, detentora de direitos sobre ele e responsável pela sua qualidade no Brasil e responsável pelo produto até o consumidor final;

IV- especificação: parâmetros ou limites documentados a que devem atender os produtos ou materiais utilizados ou obtidos durante o processo de fabricação do medicamento probiótico;

V- fabricação: todas as operações que incluem a aquisição de materiais, produção, liberação, estocagem, expedição dos medicamentos probióticos e os controles de qualidade relacionados;

VI- fabricante: detentor da autorização de funcionamento, expedida pela autoridade sanitária competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação;

VII - fabricante do componente ativo (microrganismos): responsável por todas as operações de aquisição dos materiais necessários para a produção do componente ativo, sua purificação, a liberação de uso, de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais, o armazenamento, a expedição e os controles de qualidade relacionados;

VIII - fabricante do medicamento probiótico (produto terminado): detentor da autorização de funcionamento, expedida pela autoridade sanitária competente do país onde está instalada a fábrica, conforme previsto na legislação sanitária vigente do país de fabricação e responsável pela liberação de uso do medicamento, de acordo com especificações pré-estabelecidas por normativas internas, nacionais ou internacionais;

IX - formulação: processo tecnológico de responsabilidade do fabricante do medicamento probiótico, de formular o componente ativo em sua forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações registradas e autorizadas pela autoridade sanitária competente do país de fabricação;

X - importador: pessoa física ou pessoa jurídica, responsáveis pela entrada de mercadoria procedente do exterior no território nacional;

XI- lote: quantidade definida de matéria-prima, de medicamento probiótico ou material de embalagem fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados, ou fração definida da produção, no caso de fabricação contínua;

XII - lote semente: quantidade de ampolas contendo microrganismo preservado, de composição uniforme, obtida a partir de uma cepa preservada de procedência conhecida;

XIII - material de embalagem: qualquer material empregado no processo de embalagem de determinado medicamento probiótico;

XIV- matéria-prima (insumo farmacêutico): qualquer componente ativo ou excipiente, com especificação definida, utilizado na produção do medicamento probiótico;

XV- medicamento: produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

XVI- medicamento probiótico: preparações ou produtos contendo microrganismos definidos e viáveis em quantidade suficiente para prevenir ou tratar doenças humanas por interação com a microbiota ou com o epitélio intestinal ou com as células imunes associadas ou por outro mecanismo de ação;

XVII - produto probiótico novo: medicamento probiótico que contenha microrganismos não registrados no Brasil;

XVIII - produto probiótico: medicamento probiótico que contenha microrganismos já registrados no Brasil;

XIX- medicamento probiótico terminado: produto que tenha passado por todas as etapas de fabricação tais como: formulação, envase, liofilização, rotulagem, embalagem, armazenamento, controle de qualidade e liberação do produto probiótico para uso;

XX- microbiota: microrganismos que vivem normalmente hospedados no organismo, em local anatômico específico;

XXI - número de lote: combinação definida de números e/ou letras que identificam um determinado lote;

XXII- país de fabricação do medicamento probiótico: local onde é produzido o medicamento probiótico, na forma farmacêutica final, em conformidade com as especificações autorizadas pela autoridade sanitária competente do país de fabricação;

XXIII- potencial probiótico: é a capacidade do microrganismo atingir de forma viável o seu local de ação e exercer um ou mais dos seus possíveis mecanismos de ação probiótica;

XXIV- prazo de validade: data limite para a utilização de um medicamento probiótico com garantia das especificações estabelecidas, com base na sua estabilidade;

XXV- probiótico: microrganismo viável que apresenta efeitos benéficos para a saúde do hospedeiro, promovendo o equilíbrio da microbiota intestinal normal; e

XXVI - validação: ato documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, operação ou sistema realmente conduza aos resultados esperados.

Seção III Aspectos Gerais

Art 3º Somente os medicamentos probióticos registrados na Anvisa, fabricados ou importados por estabelecimentos devidamente autorizados pelo governo federal nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 16, de 1º de abril de 2014, ou outra que vier lhe substituir, e licenciados pelo governo estadual para fabricar ou importar, podem ser comercializados, distribuídos e utilizados no país.

Art 4º Todos os medicamentos probióticos, devido à origem biológica do(s) componente (s) ativo(s) e à diversidade dos processos tecnológicos utilizados na sua obtenção, devem ser analisados para registro como "Produto Probiótico Novo".

Art 5º O produto probiótico registrado, que apresenta nova indicação terapêutica, será classificado como produto probiótico novo e deverá apresentar estudos clínicos de fase III comprobatórios de sua segurança e eficácia terapêutica.

Art. 6º No ato do protocolo do pedido de registro de medicamento probiótico, alteração do registro, revalidação do registro, cancelamento de registro e retificação de publicação de registro, o proponente deverá obedecer aos pré-requisitos estabelecidos no Capítulo II desta Resolução.

§ 1º Para as solicitações de descontinuação temporária ou reativação de fabricação devem ser seguidas as orientações da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 18, de 4 de abril de 2014, ou outra que vier a lhe substituir.

§ 2º Para solicitações de expedição de certidões e de Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação devem ser seguidas as orientações da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 2, de 17 de janeiro de 2012, ou outra que vier a lhe substituir, e na Portaria nº 385, de 29 de agosto de 1997, ou outra que vier a lhe substituir, respectivamente.

Art 7º Todos os documentos encaminhados à Anvisa, assim como todas as informações contidas em rótulos, bulas, cartuchos e todo material impresso, devem estar escritos em língua portuguesa atendendo à Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 25, de 16 de junho de 2011, ou outra que vier lhe substituir.

§ 1º Os documentos oficiais em língua estrangeira apresentados para fins de registro devem ser acompanhados de tradução juramentada.

§ 2º Excetuam-se do disposto no parágrafo 1º deste artigo os documentos oficiais em língua inglesa ou espanhola, que estão dispensados de qualquer tradução, conforme Resolução RDC nº 25, de 2011.

Art. 8º O registro de medicamentos probióticos fabricado em outros países somente pode ser concedido no Brasil se o mesmo estiver registrado e liberado para uso em seu país de origem e/ou de fabricação, de acordo com a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, ou outra que vier a lhe substituir.

Parágrafo único. Na impossibilidade do cumprimento do disposto no caput desse 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 Anvisa, de acordo com a Lei nº 6.360, de 1976.

Art. 9º Caso o fabricante que formula o medicamento probiótico terminado não seja o produtor do componente ativo (microrganismo), o solicitante do registro de medicamento probiótico deve declarar, na solicitação do registro, a origem do mesmo.

§ 1º O detentor do registro do medicamento probiótico, no caso de haver alteração da origem do componente ativo, deverá apresentar documentos que atestam a manutenção da qualidade do mesmo.

§ 2º No ato do protocolo do pedido de registro do medicamento probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente aos laudos de controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do componente ativo do medicamento probiótico a registrar.

Art. 10. A cepa dos microrganismos utilizada pelo fabricante para produzir o componente ativo do medicamento probiótico deve ser especificada e identificada e deve-se utilizar o conceito de lote semente.

Parágrafo único. O tipo do meio de cultura utilizado para a multiplicação desses microrganismos deve ser específico.

Art. 11. Caso o processo de produção do medicamento probiótico inclua a utilização de derivados de animais ruminantes, o solicitante do registro deve apresentar declaração do fabricante de que o derivado de origem ruminante utilizado no processo de produção cumpre com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 305, de 14 de novembro de 2002, ou outra que vier a lhe substituir, e com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 68, de 28 de março de 2003, ou outra que vier a lhe substituir.

Art. 12. No caso de solicitação de registro de produto probiótico o solicitante deve demonstrar documentalmente que a cepa de microrganismo utilizada tem as mesmas características da cepa do microrganismo de um medicamento probiótico já registrado.

Art. 13. No ato do protocolo do pedido de registro de medicamento probiótico, o solicitante deve entregar a documentação referente à fabricação e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto.

Art. 14. Caso o medicamento probiótico seja fabricado por uma empresa que possua mais de um local de fabricação (local alternativo), o solicitante do registro deve entregar a documentação referente à produção e ao controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos do produto, proveniente de cada local de fabricação.

Art. 15. O detentor de registro de produto que tenha seu registro cancelado, somente poderá obter um novo registro do mesmo produto, se iniciar novamente os trâmites necessários para obter o registro de medicamento probiótico.

Art. 16. O solicitante ou detentor do registro de medicamento probiótico deve demonstrar, documentalmente, ao requerer o registro ou ao iniciar o processo de revalidação do registro, que o produto é fabricado de acordo com os requisitos das Boas Práticas de Fabricação (BPF) para indústria farmacêutica, e que tem estabelecido um programa permanente de validação dos procedimentos utilizados.

Art. 17. Após ter sido protocolada a documentação estabelecida no Capítulo II desta Resolução, os prazos para emissão do parecer final pela Anvisa são os dispostos na Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016, ou outra que vier a lhe substituir, e na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 416, de 27 de agosto de 2020, ou outra que vier a lhe substituir.

Art. 18. O registro de medicamento probiótico (produto probiótico novo e produto probiótico), a alteração de registro e a revalidação de registro, somente serão válidos após publicação de seu deferimento no Diário Oficial da União (DOU).

CAPÍTULO II DOCUMENTOS PARA INSTRUÇÃO PROCESSUAL

Seção I Aspectos gerais

Art. 19. O solicitante, ao protocolar a solicitação de registro e suas alterações e revalidações, deve apresentar 1 (uma) via de toda a documentação solicitada e 1 (um) CD-ROM com as mesmas informações gravadas em linguagem eletrônica tipo arquivo pdf.

Parágrafo único. O número de série da mídia eletrônica deve estar explicitado na documentação.

Art. 20. A documentação deverá ter as páginas sequencialmente numeradas pela empresa e deve ser assinada na folha final pelo seu representante legal e pelo seu responsável técnico, o qual também deverá rubricar todas as páginas da parte técnica da documentação.

Art. 21. O solicitante, ao protocolar a solicitação de registro, deve apresentar também a documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

Seção II Registro de medicamento probiótico

Art. 22. Para o registro de medicamento probiótico, devem ser apresentados no momento do protocolo da petição os seguintes documentos:

I - Formulários de Petição, FP.1 e FP.2, em duas vias, preenchidos no que couber;

II - original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de Vigilância Sanitária;

III - código de Barra EAN para toda as apresentações;

IV - cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia, comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim;

V - no caso de produto importado, comprovante do registro no país de origem e/ou fabricação do produto, conforme art. 8º, acompanhado das respectivas bulas aprovadas no país de origem e/ou fabricação do produto;

VI - histórico da situação de registro em outros países, quando for o caso;

VII - relatório técnico do produto, contendo:

a) dados gerais:

1. forma farmacêutica e apresentação;
2. fórmula de composição;
3. vias de administração;
4. instruções de uso, quando for o caso;
5. indicações, finalidade ou uso a que se destina;
6. contra-indicações, quando houver;
7. efeitos colaterais, quando houver;
8. reações adversas, quando houver;
9. restrições ou cuidados que devem ser considerados, quando houver;
10. precauções e advertências, quando houver;
11. interação medicamentosa e alimentar, quando houver;
12. alteração nos testes laboratoriais, quando houver;
13. superdose: sinais, sintomas e condutas, quando houver;
14. prazo de validade; e
15. cuidados de conservação;

b) farmacodinâmica:

1. posologia e modo de usar;
2. justificativas das doses indicadas; e
3. índice terapêutico, quando aplicável;

c) produção e controle de qualidade:

1. composição completa da formulação com todos os seus componentes especificados pelos nomes científicos, para os microrganismos, e nomes técnicos correspondentes e sinônimos para os excipientes, de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB), se houver, Denominação Comum Internacional (DCI) ou, na sua ausência, a denominação Chemical Abstracts Service (CAS);

2. quantidades de cada substância expressa no sistema métrico decimal ou unidade padrão;

3. funções que as substâncias desempenham na fórmula;

4. descrição sucinta de todas as operações realizadas no processo de fabricação;

5. relatório descritivo de controle de qualidade, incluindo as provas físico-químicas, biológicas e microbiológicas, realizado com o(s) microrganismo(s) e com o produto acabado;

6. método analítico utilizado pelo fabricante deve descrito detalhadamente, bem como a metodologia a ser adotada pelo importador, se for o caso;

7. limites de tolerância para os ensaios realizados;

8. código ou convenção utilizados pela empresa para identificação dos lotes ou partidas do produto; e

9. cuidados de armazenagem e procedimentos utilizados durante o transporte do produto acabado, e produtos intermediários, quando for o caso, bem como as formas de acondicionamento e condições a serem mantidas para garantir a qualidade do produto;

d) estudos de estabilidade, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 412, de 20 de agosto de 2020, ou outra que vier a lhe substituir;

e) dados complementares:

1. citar a inscrição da substância ou componentes básicos da fórmula em farmacopéia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica e ou periódicos de conceituação científica;

2. anexar a bibliografia sobre o medicamento probiótico e a literatura pertinente;

3. apresentar as vantagens da fórmula proposta, com justificativa sob o ponto de vista clínico;

4. produtos constituídos por associação de dois ou mais microrganismos devem fornecer evidência científica, que comprove a eficácia e a segurança da associação e demonstre o benefício que justifique a mesma; e

5. outros elementos que sejam próprios ou necessários, inclusive os destinados a ajuizar causa e efeito, de modo a facilitar conclusões corretas por parte das autoridades sanitárias;

VIII - textos de bulas e embalagens primária e secundária, em duas vias, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, ou outra que vier a lhe substituir, e Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009, ou outra que vier a lhe substituir;

IX - relatório de experimentação terapêutica, para produtos probióticos novos:

a) estudos pré-clínicos:

1. toxicidade aguda;

2. toxicidade sub-aguda;

3. toxicidade crônica;

4. toxicidade reprodutiva;

5. atividade mutagênica, quando aplicável; e

6. potencial oncogênico, quando aplicável;

b) estudos terapêuticos:

1. apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino; e

2. apresentar relatório de avaliação do potencial probiótico compatível com a finalidade do produto;

X - relatório de experimentação terapêutica, para produtos probióticos:

a) apresentar relatório sobre a resistência ao trato gastrointestinal e viabilidade do microrganismo nas condições do intestino;

b) apresentar relatório de avaliação do potencial probiótico compatível com a finalidade do produto;

c) comprovação de uso seguro do microrganismo por um período igual ou superior a 3 anos;

d) medicamentos constituídos por microrganismos inativados deverão demonstrar eficácia terapêutica através de dados de literatura publicados em revistas científicas, neste caso ficam isentos de cumprir o disposto nas alíneas a) e b) do inciso IX deste artigo; e

e) estudos clínicos realizados no Brasil, em qualquer das fases, deverão ser apresentados acompanhados de declaração do estágio atual da pesquisa pelo grupo responsável, quando houver;

XI - no caso de registro com locais alternativos de fabricação, o titular do registro deverá ainda apresentar para cada local alternativo:

a) cópia do Certificado de Responsabilidade Técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que o fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil;

b) cópia da intenção de contrato de prestação de serviços com terceiros firmado entre as duas empresas, de acordo com as exigências da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 234, de 20 de junho de 2020, ou outra que vier a lhe substituir, no caso de produtos cuja produção será terceirizada no Brasil, sendo que o titular do registro deverá apresentar à Anvisa o Contrato de Terceirização, antes do lançamento do produto no mercado; e

c) textos de bula e de embalagem externa identificando claramente o nome e endereço do titular do registro; e

XII - documentação de produção e controle de qualidade de 3 (três) lotes consecutivos.

§ 1º A empresa solicitante do registro deve possuir Autorização de Funcionamento de Empresa expedida pela Anvisa para as atividades a que se propõe executar.

§ 2º Para medicamentos probióticos fabricados no país, medicamentos probióticos importado e para aqueles com registro com locais alternativos de fabricação, conforme inciso XI deste artigo, o fabricante do produto deverá possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido e expedido pela Anvisa, para cada um de seus locais de fabricação.

§ 3º Será aceita a cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado pela Anvisa ou, ainda, a cópia da conclusão do relatório de inspeção com o resultado satisfatório para os fabricantes instalados no país, na hipótese de ausência do certificado a que se refere o parágrafo 2º deste artigo.

§ 4º No caso de medicamento probiótico importado, deve ser apresentada cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) do(s) fabricante(s) envolvido(s) na fabricação do produto, válido e emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza a(s) fábrica(s).

§ 5º A Anvisa poderá solicitar trabalhos que venha a considerar necessários à avaliação da documentação científica na hipótese da alínea "e" do inciso VII deste artigo.

Seção III Alteração de registro de medicamento probiótico

Art. 23. A alteração do registro de medicamento probiótico pode ser:

I - alteração do processo de fabricação do produto;

II - alteração do local de fabricação do produto;

III - alteração do prazo de validade;

IV - alteração da embalagem externa;

V - alteração do texto de bula;

VI - cuidados de conservação;

VII - mudança de excipiente;

VIII - novo acondicionamento;

IX - restrição de uso ou receituário;

X - nova apresentação comercial (alteração do volume ou da quantidade de unidades farmacotécnicas); e

XI - nova forma farmacêutica.

Art. 24. Para alteração do registro de medicamento probiótico, devem ser apresentados no momento do protocolo da petição os seguintes documentos:

I - Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber, em duas vias;

II - original do comprovante de pagamento da taxa de fiscalização de vigilância;

III - certificado de responsabilidade técnica emitida pelo Conselho Regional de Farmácia comprovando que a empresa solicitante e/ou fabricante tem assistência do farmacêutico responsável habilitado para aquele fim;

IV - justificativa técnica referente à solicitação pretendida;

V - relatório descritivo dos estudos de compatibilidade entre o medicamento probiótico e a embalagem primária, no caso de novo acondicionamento;

VI - relatório descritivo do estudo de estabilidade, conforme Resolução RDC nº 412, de 2020, nos casos de:

a) novo acondicionamento;

b) cuidados de conservação; ou

c) alteração do prazo de validade;

VII - documentos complementares, que de acordo com a alteração pretendida, devem ser apresentados:

a) relatório técnico do produto, conforme inciso VII do art. 22 desta Resolução, caso a alteração solicitada seja:

1. alteração do processo de fabricação do produto;

2. alteração do local de fabricação do produto; ou

3. mudanças de excipientes;

b) modelos de rótulos, bulas e embalagens, em duas vias, nos casos de:

1. novo acondicionamento;
2. alteração de embalagem externa;
3. cuidados de conservação;
4. restrição de uso ou receituário;
5. alteração de prazo de validade;
6. alteração no texto de bula;
7. mudanças de excipientes;
8. nova apresentação comercial; ou
9. nova forma farmacêutica.

§ 1º A empresa solicitante do registro deve possuir Autorização de Funcionamento de Empresa expedida pela Anvisa para as atividades a que se propõe executar.

§ 2º Para medicamentos probióticos fabricados no país e para medicamento probiótico importado, o fabricante do produto deverá possuir Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido e expedido pela Anvisa, para cada um dos locais de fabricação do produto e para a linha de produção a que se propõem executar.

§ 3º No caso de medicamento probiótico importado, deve ser apresentada cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido, emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza a fábrica.

Seção IV Cancelamento total ou parcial de registro de medicamento probiótico

Art. 25. Para o cancelamento total ou parcial do registro do produto, devem ser apresentados os seguintes documentos:

I - Formulários de Petição - FP.1 e FP.2, preenchidos, no que couber, em duas vias; e

II - justificativa para o cancelamento, indicando a validade e o número do último lote produzido, quando for o caso.

Seção V Retificação de publicação de registro de medicamento probiótico

Art. 26. Para retificação de publicação de registro, devem ser apresentados os seguintes documentos:

I - Formulários de Petição - FP1 e FP2, preenchidos, no que couber, em duas vias; e

II - ofício explicativo.

CAPÍTULO III DISPOSIÇÕES FINAIS

Art. 27. Ficam revogados:

I - a Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº 323, de 10 de novembro de 2003;

II - o inciso III do art. 50 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020, publicada no DOU nº 144, de 29 de julho de 2020, Seção 1, pág. 64; e

III - o inciso I do art. 12 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 317, de 22 de outubro de 2019, publicada no DOU nº 206, de 23 de outubro de 2019, Seção 1, pág. 45.

Art. 28. Esta Resolução entra em vigor em 1º de agosto de 2022.

ANTONIO BARRA TORRES

Diretor-Presidente