

## Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos\*

Actions for increasing drug quality, safety and efficacy

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

O ministro da Saúde, Humberto Costa, anunciou em junho de 2003 uma série de mudanças no mercado brasileiro de medicamentos com a publicação de 18 resoluções pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). As novas regras visam a aumentar a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos já na linha de produção, em acordo com padrões internacionais.

Serão exigidos testes mais rígidos para o registro de medicamentos novos e readequação para os que já estão no mercado. Medicamentos como os homeopáticos também passarão a ter regras para poder ser comercializados e as fórmulas com mais de quatro associações terão de comprovar por meio de estudo clínico sua eficácia e sinergia entre as substâncias para permanecer no mercado.

Pela primeira vez, o Ministério da Saúde assume a validação das informações repassadas aos usuários e profissionais de saúde, responsabilizando-se pela edição de compêndios de bulas de medicamentos. Com isso, as bulas ganharão linguagem mais simples e uniformizada. Outra novidade é que os medicamentos novos deverão apresentar previsão de preço à Anvisa no momento da solicitação de registro.

A entrada em vigor das novas regras é variável. Os fabricantes que forem pleitear à Anvisa um novo registro de medicamento deverão apresentar as documentações e análises previstas nas resoluções em conformidade com as novas regras. As empresas que já têm produtos no mercado deverão se adequar de acordo com o prazo de renovação de registro desses medicamentos.

Para que estas e outras modificações pudessem ser possíveis, a Anvisa, em conjunto com as vigilâncias sanitárias dos Estados, vem adotando uma série

de medidas para aperfeiçoar o setor no País. Entre elas destacam-se: a instalação da Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas), com 39 laboratórios para equivalência farmacêutica e 25 centros de bioequivalência; e a adoção das inspeções anuais nas fábricas para verificar se a condição de funcionamento respeita as Boas Práticas de Fabricação.

### 1. Obrigatoriedade de testes de biodisponibilidade para similares

#### *Resolução RDC nº 133*

*Início de vigência: variável, conforme o prazo de revalidação do registro.*

Os medicamentos similares para ter o registro concedido pela Anvisa deverão, a partir de agora, ser submetidos a testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica. A equivalência farmacêutica, realizada em laboratório, serve para comprovar se a cópia tem o mesmo princípio ativo, na mesma dosagem e forma farmacêutica (comprimido, cápsula, pomada, etc) que o medicamento de referência. A biodisponibilidade relativa revela em qual quantidade e em quanto tempo um princípio ativo atinge a corrente sanguínea, depois de administrado, em comparação com um produto de referência.

Os medicamentos serão divididos em grupos de acordo com seu risco sanitário. Os de menor risco (ex. ácido ascético/salicílico), para os quais não é necessária a prescrição médica, deverão apresentar teste de equivalência farmacêutica observadas as particularidades de prazo para apresentação desses ensaios. Os considerados de risco médio, sujeitos à prescrição (ex. antibióticos), apresentarão, além desse teste, também os de biodisponibilidade relativa no espaço de tempo de dez anos, à medida que seus

registros forem sendo renovados. Os medicamentos classificados como de alto risco (ex. cardiovasculares), 21 produtos no total, apresentarão os mesmos testes depois de 18 meses da data da publicação das novas regras.

## 2. Exigência de lote-piloto

### *Resolução RE nº 902*

*Início da vigência: imediato*

Uma regra que visava agregar mais controle pela Anvisa sobre os produtos novos que chegavam ao mercado, inicialmente aplicada aos genéricos, agora será estendida a todos os medicamentos que solicitarem registro.

Trata-se da notificação de lotes-piloto dos medicamentos. As empresas

deverão fabricar, no mínimo, três lotes do produto para permitir uma avaliação criteriosa quanto às suas características e qualidade antes da liberação para o consumo. Com esta produção, é possível analisar por meio de testes, além das características do medicamento, as condições técnicas, operacionais e dos processos de fabricação do lote industrial proposto.

Para produção do lote-piloto, a indústria deverá informar à Anvisa o tamanho do lote, a descrição de todas as etapas do processo de produção (incluindo os equipamentos utilizados) e a metodologia de controle do processo produtivo. Além disso, deverão comprovar previamente as Boas Práticas de Fabricação de sua linha de produção.

Outro benefício da extensão da obrigatoriedade dos lotes-piloto a todas as categorias de medicamentos vendidos no Brasil é o fim do mercado paralelo de registro. Com a notificação para a produção desses lotes a empresa fica obrigada a desenvolver o produto para depois registrá-lo, ao contrário do que ocorria antes, quando primeiro se registrava para depois desenvolver. Algumas empresas registravam o produto e “vendiam” essa autorização para a fabricação de medicamentos para outras indústrias, gerando o comércio do registro.

## 3. Reavaliação de medicamentos com associação de princípios ativos

### *Resolução RDC nº 134*

*Início da vigência: imediato*

Os fabricantes de medicamentos hoje disponíveis para o usuário que contenham quatro ou mais associ-

ações de princípios ativos deverão, no ato da renovação do registro, apresentar à Anvisa estudos clínicos de eficácia da associação e sua justificativa da mistura (racionalidade). Ou seja, esses produtos só ficarão no mercado se as empresas comprovarem que os efeitos de cada princípio ativo são aditivos e sinérgicos sem representar maior risco ao paciente. Cada registro tem a validade de cinco anos.

No caso dos medicamentos à base de associações de vitaminas e/ou minerais e/ou aminoácidos já registrados que possuam pelo menos um ativo acima dos níveis máximos de segurança exigidos pela Anvisa (Portaria nº 40/98) devem solicitar alteração da fórmula sob pena do cancelamento do registro. Quando não houver no Brasil nível de segurança estipulado para determinado princípio ativo o padrão utilizado será o valor aplicado em outros países.

Outra mudança é exigência da justificativa científica para o uso de associações de grupos terapêuticos diferentes. Ficarão proibidas, se não houver comprovação da eficácia, misturas como substâncias sintéticas ou semi-sintéticas com fitoterápicos, vitaminas, homeopáticos, opoterápicos (à base de extratos de órgãos de animais).

## 4. Registro de homeopáticos

### *Resolução RDC nº 139*

*Início da vigência: imediato*

A novidade para o segmento dos medicamentos homeopáticos, de acordo com a resolução, é a atualização da regulamentação própria para o registro dessa categoria, com a exigência de procedimentos de Boas Práticas de Fabricação, a exemplo do que é exigido para outros medicamentos. Até hoje, a maioria dos homeopáticos era isenta de registro.

O regulamento estabelece também critérios para a venda livre ou com receita médica desses medicamentos. Os que tiverem em sua formulação pelo menos um dos componentes ativos presentes na Tabela de Toxicidade Relativa de Substâncias Utilizadas em Homeopatia (anexa à resolução) da Anvisa deverão ser comercializados somente sob prescrição médica. Todas as mudanças serão exigidas no ato da renovação de cada registro ou no cadastramento dos produtos isentos.

A intenção é aumentar a qualidade dos homeopáticos colocados à disposição do consumidor. Os medicamentos desta categoria que estão no mercado terão que se adaptar às novas regras.

## 5. Bulas com linguagem mais simples

### **Resolução RDC nº 140**

*Início da vigência: imediato*

Os brasileiros vão encontrar nas farmácias bulas com linguagem de fácil entendimento. A resolução define os critérios que vão tornar as bulas de todos os medicamentos vendidos no país, mais compreensíveis e atualizadas.

A medida busca promover o uso racional de medicamentos no Brasil. A nova legislação prevê que cada princípio ativo terá uma bula padronizada. Ou seja, a bula de um genérico ou similar será igual a do seu correspondente de referência. As informações poderão vir dispostas na forma de perguntas e respostas para facilitar o entendimento do usuário. A nova estrutura proposta vai permitir que os laboratórios aproveitem melhor o espaço de impressão e aumentem a letra da bula contribuindo para a leitura.

A partir de hoje, data da publicação da resolução, os fabricantes de medicamentos referência ou inovador terão o prazo de 180 dias para enviar seus modelos de bula para análise da Anvisa. Tais bulas servirão de padrão para as indústrias de genéricos e de similares. Todo o procedimento será feito por meio eletrônico e em colaboração com os Centros de Informação de Medicamentos de Universidades Brasileiras. Outra novidade é a publicação anual do Compêndio de Bulas de Medicamentos (CBM), compreendendo o conjunto de bulas de medicamentos revisadas.

A partir dessa resolução as bulas brasileiras serão harmonizadas com os padrões internacionais, adotando um rígido controle das atualizações, principalmente no que diz respeito às advertências aos usuários e profissionais de saúde.

## 6. Previsão de preço para medicamento novo

### **Resolução RDC nº 136**

*Início de vigência: imediato*

Com a publicação das novas regras, as indústrias interessadas em fabricar e vender medicamentos novos, inovadores ou de referência deverão apresentar à Anvisa no ato do pedido de registro um relatório com a previsão de preços desses produtos. No caso dos medicamentos que já estão em comercialização em outros países, a base será o preço praticado nesses locais.

Já para os produtos que ainda não estão à venda, os laboratórios deverão submeter à Agência uma proposta de preço para o varejo, que será avaliada pela

Câmara de Medicamentos. A não apresentação desse relatório não impedirá que o registro do medicamento seja submetido aos técnicos da Anvisa, mas a aprovação final do produto dependerá da previsão de preço no mercado.

## 7. Critérios de venda para medicamentos sem prescrição médica

### **Resolução RDC nº 138**

*Início da vigência: imediato*

Os critérios de venda para medicamentos sem prescrição médica ficam mais objetivos com as novas regras. Para o produto se enquadrar nessa categoria terá que preencher três condições simultaneamente:

- a) fazer parte de um dos 33 grupos terapêuticos listados na resolução;
- b) ter, obrigatoriamente, apenas uma indicação específica para cada um dos grupos listados;
- c) não conter princípio ativo de alta toxicidade, também listados para grupo terapêutico.

## 8. Atualização técnica das legislações dos genéricos

### **Resolução RDC nº 132**

*Início da vigência: imediato*

A legislação dos medicamentos genéricos também foi contemplada no pacote de normas técnicas da Anvisa. A resolução atualiza tecnicamente as regras anteriores, adequando terminologias em acordo com as legislações para outros tipos de medicamentos publicadas agora. O termo bioequivalência, por exemplo, é atualizado para biodisponibilidade relativa.

## INFORMAÇÕES GERAIS

- Registros de medicamentos no Brasil (estimativa de todas as categorias): cerca de 11 mil
- Registros de medicamentos genéricos: 840
- Registros de similares (estimativa): 7.600
- Inspeções em indústrias farmacêuticas no Brasil (2001 e 2002): 1.415
- Inspeções internacionais em indústrias (2001 e 2002): 150
- Laboratórios habilitados para realizar testes de bioequivalência: 25
- Laboratórios habilitados para realizar testes de equivalência farmacêutica: 39
- Renovação de registro: média de 2.400 por ano

### \* O que são medicamentos de referência?

São, normalmente, medicamentos inovadores, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas

cientificamente, por ocasião do registro no Ministério da Saúde. São os medicamentos que, geralmente, se encontram há bastante tempo no mercado e tem uma marca comercial consolidada.

**\*O que são medicamentos genéricos?**

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando os mesmos efeitos no mesmo intervalo de tempo e podendo ser intercambiável com o produto que copia. Os testes que servem para comprovar a equiparação de um produto ao outro são avaliados e validados pelo Ministério da Saúde.

**\* O que são medicamentos similares?**

Os similares são medicamentos que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farma-

cêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, porém não realizaram até hoje testes que comprovem que têm igual efeito no mesmo espaço de tempo que o medicamento de referência do qual são cópias.

**\* O que é princípio ativo?**

É a substância existente na formulação do medicamento, responsável pelo seu efeito terapêutico. Também denomina-se fármaco.

**\* O que são boas práticas de fabricação?**

É um conjunto de exigências feitas pela autoridade sanitária necessárias à fabricação e controle de qualidade de produtos farmacêuticos a fim de que o resultado seja a produção de medicamentos seguros e eficazes, incluem controle de qualidade dos insumos, validação dos processos de fabricação, instalações e equipamentos adequados e treinamento de pessoal, entre outros requisitos.