



Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis.

Realização:
Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Apresentamos a seguir as respostas para as perguntas do Webinar sobre Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis, apresentado em 09/08/2021. Todos os questionamentos não respondidos durante o webinar estão detalhados abaixo. Foram excluídos apenas questionamentos não relacionados ao assunto do webinar.

Seguimos à disposição nos nossos canais de atendimento: 0800-642-9782, e o sistema Fala.BR -Plataforma Integrada de Ouvidoria e Acesso à Informação.

1. Por que importadoras nacionais autorizadas a importar e distribuir medicamentos sujeitos ao controle especial não podem importar os produtos como pessoa jurídica, já que muitos deles atendem aos padrões de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos e demais exigências da Anvisa?

No caso de produtos de Cannabis, as importadoras podem protocolar a solicitação de Autorização Sanitária, desde que atendam ao art. 22. da RDC 327/2019 que cita: *Apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de medicamentos emitido pela Anvisa ou as empresas importadoras que cumprem com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamentos, podem solicitar a Autorização Sanitária e fabricar os produtos de Cannabis.*

2. Para uma empresa canadense poder comercializar um produto de Cannabis no Brasil ela precisa ter uma filial brasileira?

É necessário que haja uma empresa importadora, responsável pela solicitação da Autorização Sanitária e pelo produto no país. Recomendamos a leitura da RDC 327/2019 e do documento com Perguntas e Respostas sobre produtos de Cannabis, disponível no sítio eletrônico da Anvisa, na área de Fitoterápicos, o qual pode ser obtido por meio do caminho: Setor Regulado > Regularização de produtos e serviços > Medicamentos Fitoterápicos, Dinamizados e Específicos > Informes > Fitoterápicos.

3. Gostaria de saber se existe alguma discussão dentro da Agência para a inclusão da Cannabis no programa da Farmácia Viva.

Não existe essa discussão no momento. Todas as discussões feitas pela Anvisa são publicadas por meio da Agenda Regulatória, disponível em seu sítio eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria>.

4. A atividade farmacológica da cannabis resulta de uma ação sinérgica entre o fitocomplexo? Fitoterapia mais segura que sintético?

A avaliação da segurança e eficácia de um produto contendo o princípio ativo *Cannabis sativa*, no caso de solicitação do seu registro como medicamento, será feita caso a caso, individualmente por produto, dependendo dos estudos realizados e apresentados na petição protocolada, não sendo possível que a Anvisa estabeleça ou informe uma regra geral por categoria de produto.

5. No caso de fitofármacos, mais especificamente no caso de um canabinóide isolado como o CBD ou CBG, em se chegando na formulação final a uma pureza de 90% ou mais, podemos considerar viável a realização de estudos de equivalência terapêutica similares aos aplicáveis para medicamentos sintéticos?

Não há previsão normativa para a realização de estudos de equivalência terapêutica para registro de fitofármacos, os quais são regulamentados como medicamentos específicos, de acordo com a RDC 24/2011. Não existe também a previsão da realização de equivalência terapêutica para produtos de Cannabis na RDC 327/2019.

Ressalta-se que CBG isolado precisaria ser registrado como medicamento, não havendo a previsão de solicitação de Autorização Sanitária para esse fitofármaco isolado, conforme RDC 327/2019: "*Art. 4º Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).*

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

6. Como se obtém uma autorização para plantio de cannabis para a extração do CBD? É possível realizar isso em território nacional ou só é permitida a importação de insumos?

De acordo com a RDC 327/2019, art. 18: *Para fins da fabricação e comercialização de produto de Cannabis, em território nacional, a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado.*

Parágrafo único. Não é permitida a importação da planta ou partes da planta de Cannabis spp.

7. A RDC 327/2019 não inclui o plantio no Brasil para extração do IFA. A fabricação só pode ocorrer com IFA importado?

Sim, conforme art. 18 da RDC 327/2019.

8. Para as Autorizações Sanitárias, como tem sido tratada a obrigatoriedade de apresentação de certificação de boas práticas do país de origem para produtos farmacêuticos ou similar, no caso de países onde o produto a base de cannabis é regularizado como suplemento alimentar ou produto natural, ou seja, isento de tal certificação no país de origem.

Neste caso, é necessário que seja solicitada a emissão de CBPF para medicamentos pela Anvisa, pois, de acordo com a RDC 327/2019, art. 22, a empresa fabricante deve possuir CBPF para medicamentos para a produção de produtos de Cannabis.

Art. 22. Apenas as empresas fabricantes que possuam Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de medicamentos emitido pela Anvisa ou as empresas importadoras que cumprem com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamentos, podem solicitar a Autorização Sanitária e fabricar os produtos de Cannabis.

§ 1º No período de 3 (três) anos a contar da data de publicação desta Resolução, será aceito documento equivalente, emitido por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa, com relação às medidas e controles aplicados para a comprovação de BPF de medicamentos.

§ 2º Durante o período de 3 (três) anos a contar da data de publicação desta Resolução, a empresa deverá protocolar pedido de CBPF para Medicamentos na Anvisa, conforme estabelecido em legislação específica vigente.

§ 3º A ausência do protocolo do pedido de CBPF para Medicamentos no prazo estabelecido resultará no cancelamento da Autorização Sanitária.

9. A droga vegetal será aceita como apresentação viável para registro como medicamento específico ou fitoterápico e dispensação através das farmácias

Não existe proibição de registro de medicamento obtido com droga vegetal, neste caso, como medicamento fitoterápico, de acordo com a RDC 26/2014. Medicamentos registrados podem ser dispensados em farmácias. Já para os produtos de Cannabis, isso não é permitido pela RDC 327/2019 que prevê:

Art. 18. Para fins da fabricação e comercialização de produto de Cannabis, em território nacional, a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado.

Parágrafo único. Não é permitida a importação da planta ou partes da planta de Cannabis spp.

10. Temos muitas dúvidas sobre os motivos da ANVISA chamar de PRODUTO, já que há evidências e testagens já validadas em diversos países.

Sempre existiu a possibilidade de registro de medicamentos obtidos de *Cannabis sativa* e seus derivados, necessitando, para isso, que os dados de qualidade, segurança e eficácia sejam apresentados para avaliação da Anvisa. Porém, até o momento, apenas uma solicitação de registro de medicamento foi feita à Anvisa. Em discussões com as empresas interessadas nos produtos de Cannabis, assim como com agências reguladoras internacionais, o que foi percebido é que não há, ainda, dados completos de segurança e eficácia que subsidiem o registro dos produtos como medicamentos, conforme previsto na legislação sanitária.

Os estudos disponíveis não se referem ao mesmo insumo ativo, ou não cumprem todos os requisitos, os quais são internacionalmente harmonizados, para o registro de medicamento à base de Cannabis. Nota-se, inclusive, que há poucos medicamentos registrados tendo como ativo *Cannabis sativa* ou substâncias isoladas da planta em outros países. Por isso foi criada, temporariamente, uma classe alternativa denominada de produtos de Cannabis, com o objetivo de autorizar esses produtos, possibilitando assim seu acesso à população brasileira, enquanto os estudos para demonstrar eficácia e segurança são concluídos.

Portanto, a RDC 327/2019 é uma alternativa ao registro de medicamentos para permitir que os produtos de Cannabis possam chegar mais rapidamente aos pacientes com prescrição de uso desses produtos. Se houver todas as informações necessárias para comprovar a sua

segurança e eficácia, como informado, já validadas em diversos países, e seguindo as normas brasileiras de registro de medicamentos fitoterápicos ou específicos, a empresa interessada pode apresentar essas informações à Anvisa junto à solicitação de registro como medicamento.

11. E sobre produtos FITOTERÁPICOS, quais são as diferenças em relação a PRODUTOS?

Aplicam-se as mesmas condições descritas na resposta anterior, ou seja, fitoterápicos são considerados medicamentos na legislação sanitária brasileira.

12. "A RDC 327 versa sobre requisitos sobre *comercialização + dispensação*, dentre outros. Todavia algumas empresas não farmacêuticas possuem autorizações e seus produtos não são produzidos com IFA. O produto acabado pode até ter uma pureza de grau farmacêutico, mas não foi produzido por um IFA. Como um produto desse é registrado para comercialização no Brasil se ele não poderá nem se tornar um medicamento - já que não é produzido com um IFA?"

Não foi possível compreender quais seriam as autorizações citadas na frase: "algumas empresas não farmacêuticas possuem autorizações". A RDC 327/2019 dispõe sobre a Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, não de medicamentos, e prevê:

Art. 10. (...)

§ 1º Os produtos de Cannabis devem possuir qualidade farmacêutica para uso humano. (...)

Art. 18. Para fins da fabricação e comercialização de produto de Cannabis, em território nacional, a empresa deve importar o insumo farmacêutico nas formas de derivado vegetal, fitofármaco, a granel, ou produto industrializado. (...) Art. 28. Todos os excipientes utilizados no produto de Cannabis devem ser aprovados para uso farmacêutico.

Assim, os insumos devem ter grau farmacêutico. Ressalta-se que os produtos de Cannabis autorizados pela Anvisa atendem ao disposto na RDC 327/2019.

13. O IFA necessita de DIFA e CADIFA?

Não. A RDC 359/2020, que instituiu DIFA e CADIFA, se aplica aos insumos farmacêuticos ativos usados na fabricação de medicamentos novos, inovadores, genéricos e similares. Não contempla, assim, os insumos atípicos e aqueles utilizados na formulação de produto farmacêutico notificado ou enquadrado como produto biológico, fitoterápico ou produto tradicional fitoterápico, medicamento específico ou dinamizado. Os insumos a serem

utilizados na fabricação dos produtos de Cannabis devem seguir todos os requisitos dispostos na RDC 327/2019.

14. Precisa ser IFA e ter Drug Master File? Pois existem empresas que não são farmacêuticas com produto registrado.

De acordo com as informações apresentadas em respostas anteriores, é necessário que as matérias-primas utilizadas na fabricação de produtos de Cannabis tenham grau farmacêutico, mas não há ainda a exigência do DMF. Ressalta-se que os produtos de Cannabis autorizados pela Anvisa atendem ao disposto na RDC 327/2019.

15. "A RDC 327 não trata de medicamentos e criou essa nova categoria (produto a base-derivado de cannabis) para favorecer empresas que não são farmacêuticas e produtos sem registro ou Drug Master File"?

A RDC 327/2019 contempla produtos com qualidade farmacêutica e que tenham sido fabricados sob as condições de boas práticas de fabricação de medicamentos, de modo a permitir o acesso mais célere a produtos de qualidade por parte dos pacientes sem outra opção terapêutica. Importante destacar que a autorização sanitária de produtos de Cannabis tem validade de cinco anos, de modo que as empresas interessadas possam complementar seus estudos de segurança e eficácia e, assim, solicitar o registro como medicamento.

16. É permitido o registro com base na literatura como medicamento específico ou fitoterápico considerando o conceito que será utilizado para medicamentos sintéticos?

A legislação sanitária é diferenciada para as diferentes categorias de medicamentos. Atualmente, a legislação para fitoterápicos é a RDC 26/2014 e para medicamentos específicos é a RDC 24/2011.

17. Gostaria de saber se há alguma previsão de autorização para o uso de CBD em alimentos, como ingredientes funcionais.

Não. A *Cannabis sativa* continua como planta proscrita no Brasil. De acordo com o art. 10 da RDC 327/2019: § 5º *Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os*

cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados.

18. É necessário solicitar regularização de produto derivado da cannabis para fim não medicinal?

Não existe essa previsão na RDC 327/2019. Não pode ser solicitada autorização, ou mesmo ser feita comercialização no país, de produtos de Cannabis que não tenham finalidade medicinal. De acordo com a RDC 327/2019: § 5º *Não são considerados produtos de Cannabis para fins medicinais os cosméticos, produtos fumígenos, produtos para a saúde ou alimentos à base de Cannabis spp. e seus derivados.*

19. Há alguma previsão de uma conversa/webinar sobre uso em cosméticos?

Não. O uso de produtos de Cannabis é previsto apenas para fim de saúde ou medicinal, conforme anteriormente descrito.

20. Para produção de alimentos e cosméticos a base de derivados de cannabis será necessária uma lei federal ou anuência do MAPA? Pois vemos países com regulação viável já.

Seria necessária a atualização nas convenções que tratam da proscrição da planta *Cannabis sativa* e sua internalização no Brasil.

21. Os cosméticos precisarão de rótulo com faixa preta também?

Não existe previsão legal para a autorização de cosméticos contendo *Cannabis sativa* no Brasil neste momento.

22. É possível registrar produto importado de Cannabis e distribuir o mesmo no Brasil?

Sim, qualquer empresa interessada, desde que siga as previsões sanitárias, pode solicitar a autorização para importação, distribuição e comércio no Brasil, seja por meio da Autorização Sanitária de produtos de Cannabis ou do seu registro como medicamento.

23. Então com a nova categoria criada pela RDC 327/2019, ainda é possível o registro de MEDICAMENTOS de cannabis?

Sim, sempre existiu a possibilidade de registro de medicamentos obtidos de *Cannabis sativa* e seus derivados, necessitando, para isso, que os dados de qualidade, segurança e eficácia sejam apresentados para avaliação da Anvisa.

24. Se já há dados, apesar de ainda não completos, sobre segurança e eficácia, por que destinados a casos em que estiverem esgotadas outras opções terapêuticas no mercado brasileiro?

Porque não existem dados completos sobre segurança e eficácia de produtos de Cannabis, como há para os medicamentos. Havendo dados completos sobre o produto, pode ser solicitado o seu registro como medicamento. Assim, primeiramente devem ser utilizados os medicamentos regularizados, para os quais se conhece o perfil de segurança e eficácia, bem como está bem definida a relação benefício x risco.

25. Boa tarde, como é avaliada a questão de que foram esgotadas todas as alternativas terapêuticas?

Essa é uma avaliação a ser feita pelo médico prescritor que acompanha o paciente.

26. O que falta realmente para ser comprovado a segurança e eficácia no caso de dor em comparação aos opioides?

Cabe à empresa interessada no registro de um medicamento fazer essa avaliação, individualmente por produto e indicação terapêutica. A Anvisa avalia os dados apresentados e não há, atualmente, medicamento registrado que tenha derivado de *Cannabis sativa* como princípio ativo, com essa indicação. Aos produtos de Cannabis não são permitidas alegações terapêuticas ou medicinais.

27. Temos estudos pré-clínicos e clínicos nos dando muitas informações.

Se há estudos sobre os produtos, comprovando sua segurança e eficácia, conforme previsto na legislação sanitária, estes podem ser apresentados para análise em petições de registro de medicamentos contendo *Cannabis sativa*. Cabe às empresas farmacêuticas fazer as solicitações de registro como medicamento. Importante ressaltar que o insumo utilizado no medicamento deve ser o mesmo submetido aos testes pré-clínicos e clínicos.

28. Os demais canabidióis (CBG por exemplo), só podem ser registrados como medicamentos? Não se aplicam a RDC 327?

De acordo com a RDC 327/2019, art. 4º: *Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).*
Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Assim, demais canabinoides isolados não podem seguir por essa via, devendo solicitar o registro como medicamento.

29. Existem outros canabinoides que não CBD e THC com comprovada ação terapêutica. Esses outros canabinoides não podem ser comercializados?

Neste caso, os canabinoides podem ser registrados como medicamentos, cabendo à empresa interessada apresentar os dados solicitados na legislação sanitária para tal categoria.

30. Na RDC 327/2019 fala sobre os controles analíticos de THC e CBD. Os produtos de cannabis podem possuir concentração de THC igual ou superior a de CBD?

De acordo com a RDC 327/2019, os produtos de Cannabis devem ter predominantemente CBD: Art. 4º *Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).*
Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

31. É possível obter Autorização Sanitária para um produto que tenha apenas THC ou que possua mais THC do que CBD, em sua composição? Existe alguma restrição?

Para solicitar a Autorização Sanitária, o produto deve ter predominantemente CBD, conforme a RDC 327/2019. De acordo com o art. 4º: *Os produtos de Cannabis contendo como ativos*

exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais. Demais produtos devem seguir a via de autorização como medicamento.

32. A RDC 327 faz referência ao THC e CBD nas formulações. Produtos com perfil maior de CBG ou CBN poderão ser autorizados pela RDC 327?

De acordo com o art. 4º da RDC 327/2019: Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC).

Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.

Assim para autorização pela RDC 327/2019, é necessário que o CBD seja predominante.

33. A RDC 327/2019 permite que uma empresa importe outros derivados da cannabis que não contenham CBD e THC? Como por exemplo, terpenos, óleo da semente, etc.?

O produto de Cannabis pode possuir como ativo um extrato vegetal, outros compostos, como terpenos e óleo da semente, mas o produto deve conter predominantemente CBD, conforme art. 4º da RDC 327/2019.

34. Os testes laboratoriais de empresas estrangeiras não são válidos para a autorização sanitária de produtos de cannabis? Devem ser "refeitos" aqui no Brasil?

De acordo com a RDC 327/2019: Art. 30. O controle de qualidade do produto acabado deve ser realizado em território nacional para todos os lotes importados.

35. Um Importador deve ter AFE para importar medicamentos, mesmo que seja somente para importar CBD?

Não conseguimos entender se o CBD citado seria um produto de Cannabis, tendo como ativo CBD, ou o CBD isolado como insumo para fabricação de um produto de Cannabis ou um medicamento. Porém, em ambos os casos, é necessário ter a autorização de funcionamento (AFE) e demais documentações legalmente previstas.

36. No caso dos produtos de CBD registrados como fitoterápicos, as normas aplicadas são exatamente as mesmas expostas na RDC 327/2019?

Não foi possível compreender completamente o questionamento. Se o produto for registrado como medicamento fitoterápico, deve seguir toda a legislação sanitária aplicável para essa classe, como a RDC 26/2014 e normas complementares, as quais podem ser consultadas no sítio eletrônico da Anvisa.

Informações detalhadas sobre o procedimento para registro de Fitoterápicos estão descritas na IN 04/2014, que publicou o Guia para registro e notificação de fitoterápicos, o qual está disponível, com outras informações sobre fitoterápicos, no endereço eletrônico da Anvisa, na área de Fitoterápicos, o qual pode ser obtido por meio do caminho: Setor Regulado > Regularização de produtos e serviços > Medicamentos Fitoterápicos, Dinamizados e Específicos > Informes > Fitoterápicos.

Se o questionamento é sobre Autorização Sanitária de um produto de Cannabis contendo extrato de *Cannabis sativa*, devem ser seguidas as disposições previstas na RDC 327/2019.

37. Boa tarde, o fato de, em sua maioria, os produtos já aprovados pelo órgão serem específicos (RDC 24) a obtenção de AS de produtos que se enquadrem como fitoterápicos (RDC 26), dificultaria o trâmite na avaliação por essa agência?

Não. Essa questão depende apenas do interesse da empresa peticionante. O trâmite é o mesmo para as duas situações.

38. Quais as taxas devem ser pagas para solicitação de registro de produtos derivados da Cannabis?

Não há previsão de cobrança de taxa para Autorização Sanitária de produtos de Cannabis. Para o registro como medicamento, aplicam-se as respectivas taxas, dependendo da categoria, como medicamento específico ou como medicamento fitoterápico.

39. Pode-se importar CBD como IFA ou na forma de IFA?

Se a intenção é para uso na fabricação de um produto de Cannabis ou medicamento no país, deve ser importado como IFA, seguindo todas as previsões da legislação sanitária.

40. Considerando que o prazo é improrrogável e que a o produto não tem nome comercial e sim da empresa, após o prazo de 5 anos, a empresa poderá solicitar novamente uma autorização sanitária sem realização dos estudos. Como será fiscalizado isso? Pelo CNPJ da empresa?

Não será possível a concessão de nova Autorização Sanitária para o mesmo produto de Cannabis.

41. É possível fazer propaganda de produtos de cannabis a profissionais médicos? é possível entregar amostra grátis a médicos?

De acordo com a RDC 327/2019: *Art.12. É proibida qualquer publicidade dos produtos de Cannabis.*

42. A CERTIFICAÇÃO de boas práticas é apenas para fabricantes, correto? Importadores não precisam certificar e sim cumprir com as boas práticas. É isso?

Sim, importadoras deverão cumprir as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento (BPDA).

43. Para importar o produto eu não preciso registrá-lo, posso solicitar a AS, obter o CBPDA e manter a importação em nome do fabricante?

Para a Autorização Sanitária, é necessário que uma empresa importadora instituída no país, que siga as BPDA, faça a solicitação, apresentando todas as informações sobre o produto requeridas na RDC 327/2019 e demais normas pertinentes. A importação será no nome da empresa responsável pela Autorização Sanitária.

44. É obrigatória a apresentação do Certificado de boas práticas de distribuição e armazenamento de medicamento (CBPDA) no momento do protocolo da solicitação de autorização para produtos de cannabis?

Não é necessária a apresentação do certificado, apenas o cumprimento das boas práticas de distribuição e armazenamento. Pode ser apresentada uma autodeclaração sobre o tema.

45. "A autorização sanitária para os produtos CBD/THC para importado seria a AE? Para esse importador é exigido CBPDA? Para o fabricante exportador é exigido CBPF?"

A importadora deve possuir AE e seguir as BPDA. A fabricante do produto de Cannabis precisa ter CBPF para fabricar medicamentos, conforme art. 22 da RDC 327/2019. Os requisitos para todos os participantes na cadeia da Autorização Sanitária estão descritos na RDC 327/2019.

46. Referente aos produtos homeopáticos, como seria a liberação? Os fornecedores voltarão a comercializar as matrizes?

A RDC 327/2019 não contempla os medicamentos homeopáticos em seu escopo.

47. No caso de importação de matéria-prima (extrato de espectro total, por exemplo), a empresa exportadora deve ser obrigatoriamente de um país membro do PIC'S? ¿Ou bastaria ter GMP da ANVISA e, em todo caso, GMP da autoridade sanitária do país exportador?

A empresa fabricante de matéria-prima para produção de produtos de Cannabis, de acordo com a RDC 327/2019, deve: produzir em conformidade com as Boas Práticas Agrícolas e de Colheita (GACP) e apresentar declaração do seu cumprimento; cumprir com a legislação em vigor no país de origem para o cultivo da planta Cannabis; e comprovar que a fabricação das matérias-primas está em conformidade com as regras do país de origem. Para esta última exigência, deve ser encaminhada a legislação do país de origem e os documentos ou declarações cabíveis, dependendo da legislação do país selecionado.

48. No exterior, esses produtos de cannabis são comercializados na forma de droga vegetal para uso inalatório ou fumígeno, por exemplo Canadá, Israel, Itália e Holanda. Por que ainda continuamos utilizando a justificativa que os tratados internacionais não permitem a comercialização nesta forma farmacêutica?

A RDC 327/2019 tem a intenção de permitir o acesso mais célere da população brasileira, sem outras opções terapêuticas, a produtos de Cannabis à base, sobretudo, de canabidiol, produtos estes que não foram completamente avaliados quanto a sua segurança e eficácia. Assim, como medida de mitigação de riscos, decidiu-se autorizar, por meio da referida Resolução, produtos mais conhecidos na literatura científica e de controle mais bem estabelecido.

49. Qual é o racional para justificar a não importação de partes da planta se para que isto fosse viável bastaria mudar a classificação de planta proscrita par planta de uso controlado?

Idem resposta anterior.

50. A flor é considerada um produto?

Não foi possível compreender completamente o questionamento. De acordo com o previsto na RDC 327/2019: *Art. 2º O procedimento estabelecido no disposto nesta Resolução se aplica à fabricação, importação, comercialização, monitoramento, fiscalização prescrição e dispensação de produtos industrializados contendo como ativos derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, aqui denominados como produtos de Cannabis. (...) Art. 10 § 6º Não é permitido que os produtos de Cannabis sejam comercializados sob a forma de droga vegetal da planta Cannabis spp. ou suas partes, mesmo após processo de estabilização e secagem, ou na sua forma rasurada, triturada ou pulverizada, ainda que disponibilizada em qualquer forma farmacêutica.* Dessa forma, não é prevista a Autorização Sanitária de um produto contendo como ativo a flor de cannabis na forma de droga vegetal, que seria, de acordo com definição estabelecida na RDC 26/2014: *a 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.*

51. É possível importar ao Brasil um fitoterápico de um país que tenha o produto registrado.

Se forem seguidos todos os requisitos sanitários, sim. Para isso, dependendo do ativo presente no fitoterápico, deve-se avaliar se o melhor caminho seria como Autorização Sanitária de produtos de Cannabis ou como registro de medicamento fitoterápico. É a empresa interessada na comercialização do produto no País que deverá fazer a avaliação, de acordo com as informações disponíveis sobre o produto de interesse. De acordo com a RDC 327/2019,

independentemente de ser um extrato vegetal ou um fitofármaco: *Art. 11. Os produtos de Cannabis importados devem estar devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem.*

52. É possível o licenciamento de fabricação de insumos de cannabis a partir da RDC 327?

A RDC 327/2019 prevê a autorização de produtos de Cannabis, não de insumos ou de seus fabricantes.

53. Sobre fórmulas com nano ativos de cannabis, a RDC 327 permite, seguindo suas considerações?

Não. A RDC 327/2019 prevê a autorização de produtos que não foram completamente estudados quanto a sua segurança e eficácia. São permitidos, por meio dessa norma, somente produtos sobre os quais já se tem conhecimento mais amplo, não sendo previstas inovações, as quais podem ser consideradas quando houver pedido de registro como medicamento. Deste modo, de acordo com o art. 10 § 4º da referida normativa: *Os produtos de Cannabis não podem ser de liberação modificada, nanotecnológicos e peguilhados.*

54. Qual é a resolução aplicável para estudos de estabilidade?

Os estudos de estabilidade são tratados na RDC 318/2019, a qual é complementada pela IN 28/2019. Sugere-se a leitura do documento Perguntas e Resposta sobre produtos de Cannabis disponível no sítio eletrônico da Anvisa.

55. Sobre a estabilidade em uso, que usualmente é conduzida junto a estabilidade de longa. É possível submeter o estudo de estabilidade em uso com período inferior ao mínimo de longa requerido? Nesse caso a empresa já tem o de longa pronto de 12 meses, porém iniciou o em uso há 3 meses, período que seria descrito no rótulo.

Sim. É possível submeter o estudo de estabilidade em uso com período inferior ao mínimo estabelecido para o estudo de longa duração. O período em que for demonstrada a estabilidade em uso será aquele declarado nos materiais informativos do produto, como rotulagem e folheto.

56. No caso de produtos classificados como fitofármacos, é necessário apresentar o controle de qualidade de todas as etapas conforme fitoterápico (Droga vegetal, extrato vegetal, substância purificada), OU a empresa pode seguir conforme a norma de específico e apresentar o Controle de qualidade do Insumo purificado?

Se o ativo de um produto de Cannabis for um fitofármaco, o controle de qualidade aplicável é aquele previsto na RDC 24/2011, além das informações dispostas na RDC 327/2019.

57. Atualmente, há a possibilidade de considerarmos 2 Insumos Ativos Vegetais (IFAV) - Extrato – equivalentes, seguindo o Guidance on equivalence of herbal extracts in complementary medicines - Australian Government?

Como ainda não há uma orientação específica em normativa brasileira, documentos equivalentes publicados por outras agências reguladoras podem ser utilizados como orientativos. Será publicada em breve orientação sobre equivalência de extratos pela Anvisa.

58. Para o teste de Pesticidas: levando em consideração que há publicado no Mandatory Cannabis Testing For Pesticide Active Ingredients, a lista e limites específicos de pesticidas para Cannabis, como a Agência está tratando? Pode apresentar avaliação do teste de acordo com esse documento do Health Canadá ou é obrigatório seguir tal qual capítulo disponível na Farmacopeia Brasileira?

É necessário que seja seguido o controle estabelecido para resíduos de agrotóxicos no Brasil, conforme estabelecido na RDC 26/2014 e na Farmacopeia Brasileira. Sugere-se consulta ao documento Perguntas e Respostas disponível sobre esse assunto no portal eletrônico da Anvisa.

59. Foram abordados os principais motivos de exigência. Gostaríamos de saber se já tiveram casos de indeferimento. Se positivo, quais foram os principais motivos?

Embora até o momento não tenham sido indeferidas petições, considerando as análises realizadas e exigências emitidas, nota-se que grande parte das petições são instruídas de forma deficiente, com ausência de documentos ou com informações de difícil identificação pelo analista. Para minimizar essa dificuldade, as empresas podem juntar à documentação, seja da petição inicial ou do cumprimento de exigências, uma carta/introdução em que conste a indicação a que cada documento anexado se refere e outras informações que a empresa julgar

pertinentes. Isso facilita que a informação requerida na RDC 327/2019 esteja claramente discriminada e fácil de encontrar, o que poderia otimizar a análise técnica. Adicionalmente, as empresas precisam conferir quais documentos/informações devem constar nos Relatórios (de estabilidade, controle de qualidade), de matérias-primas e produto acabado, como especificações, métodos, referências, condições em que os estudos foram realizados (inclusive simulação da abertura do frasco para estabilidade em uso, com racional de posologia - doses e intervalos), identificação dos lotes, laudos analíticos etc.

É muito importante que a Autorização Sanitária seja solicitada por empresa que cumpra os requisitos presentes na RDC 327/2019, sendo essenciais, para o início da análise, a apresentação de: I - autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) emitida pela Anvisa com atividade de fabricar ou importar medicamento; II - autorização Especial (AE); III - certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de Medicamentos para a empresa fabricante (ou, no caso de importadoras, que cumpram as boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamento)]. Caso haja outras empresas envolvidas na fabricação ou controle de qualidade dos produtos de Cannabis, estas devem estar devidamente identificadas e seguir o previsto para terceirização aplicável a medicamentos, conforme preceitos estabelecidos na RDC 234/2018.

Disponibilizamos um quadro simplificado com a documentação/requisito solicitada a cada empresa/etapa de fabricação dos Produtos de Cannabis para auxiliar no entendimento dos requisitos previstos para as empresas/produtos relacionadas na RDC 327/2019. Esses seriam requisitos mínimos a serem avaliados antes do início de qualquer projeto de produto de Cannabis, os quais vem gerando uma quantidade considerável de exigências.

Insumo (e fabricante)	Produto de Cannabis (e fabricante)	Solicitante da AS	Empresas terceiristas
Declaração do fornecedor da planta do cumprimento da conformidade com as Boas Práticas Agrícolas e de Coleta (GACP)	Deve ser fabricado por empresa com CBPF para medicamentos emitido pela Anvisa	Deve ter Autorização de Fabricação (AFE) com atividade de fabricar ou importar medicamento	Devem seguir a Terceirização aplicável a medicamentos. É permitido terceirização total ou parcial, do CQ do produto e dos estudos de estabilidade com laboratório REBLAS ou

			empresas com CBPF para fabricar medicamentos
Comprovação do cumprimento pelo fornecedor da planta da legislação em vigor no país de origem para o cultivo de <i>Cannabis sativa</i>	No período de três anos da publicação da norma, pode ser apresentado documento equivalente, emitido por autoridade sanitária pertencente ao PIC/S	Deve ter Autorização Especial (AE)	Testes de controle das matérias-primas podem ser terceirizados conforme preceitos estabelecidos na RDC 234/2018
Comprovação de que a fabricação das matérias-primas está em conformidade com as regras do país de origem	Comprovação de regularidade do produto no país de origem	Deve ter CBPF de medicamentos ou, no caso de importadoras, devem cumprir as boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamentos	Deve-se informar a responsabilidade de cada um dos terceiros contratados e comprovação de qualificação para a atividade

60. A Anvisa pode informar qual a principal queixa dos interessados em obter a AS pela 327? Por exemplo, a indústria nacional ainda não fez petição. Podem relatar as principais queixas ou desafios ou dificuldades vistas?

Não temos como informar quais são as dificuldades que as empresas que não fizeram o protocolo do pedido de Autorização Sanitária enfrentam. As principais dificuldades já percebidas foram apresentadas durante o Webinar.

61. Há limite de especificação do extrato Matéria -prima, ou a empresa pode definir qualquer valor de especificação? Para MP, para o final mantendo 98-102% por exemplo

As especificações permitidas para fitoterápicos estão estabelecidas na IN 04/2014, que publicou o Guia para registro e notificação de fitoterápicos, o qual pode ser consultado por meio do sítio eletrônico da Anvisa, na área de Fitoterápicos, conforme caminho anteriormente informado.

Normalmente, os limites estabelecidos nesse Guia se referem ao produto acabado. Para as matérias-primas, as variações devem ser as menores possíveis de modo a garantir a manutenção da qualidade e perfil dos constituintes do produto acabado.

62. Qual norma dispõe sobre os níveis aceitáveis de ativos em fitofármacos?

Não há uma norma específica que trate de especificações aceitáveis em fitofármacos, devendo ser seguidas as especificações farmacêuticas estabelecidas para medicamentos nas farmacopeias oficiais.

63. A submissão dos resultados analíticos não é condicionando a liberação para a distribuição dos produtos?

Conforme disposto no art. 67 da RDC 327/2019, todos os resultados analíticos de ensaios de controle de qualidade nos produtos acabados devem ser disponibilizados à Anvisa, independente da liberação ou não do lote, haja vista que esses ensaios de controle de qualidade são prévios à liberação do lote.

64. A empresa poderá obter AS para produtos de cannabis para os quais já existam produtos com o mesmo ativo, concentração e indicação já autorizados pela ANVISA? Ou é possível um mesmo produto importado possuir duas autorizações sanitárias diferentes?

Sim, pode haver mais de uma Autorização Sanitária, concedida a diferentes empresas, para um único produto de Cannabis. Ressaltamos que os produtos de Cannabis não possuem indicação.

65. Não entendemos ainda por que é vedada a manipulação por formas magistrais. Há alguma previsão de revisão da normativa, considerando que há várias ações judiciais em andamento, inclusive alguma com liminar concedida?

De acordo com o art. 77, parágrafo único, da RDC 327/2019, já há previsão de revisão dessa normativa: *Esta Resolução deverá ser revista em até 3 (três) anos após a sua publicação.*

66. De acordo com o parágrafo único do Art. 77 da RDC 327/2019, a RDC deverá ser revista até dezembro de 2022. Já há algo previsto na agenda regulatória?

Não será necessária inclusão na agenda regulatória, já que o texto da própria norma prevê sua atualização.

67. É permitida a importação de produtos com mais de 0,3% de THC?

Se for para solicitação de Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, sim. De acordo com a RDC 327/2019: Art. 4º *Os produtos de Cannabis contendo como ativos exclusivamente derivados vegetais ou fitofármacos da Cannabis sativa, devem possuir predominantemente, canabidiol (CBD) e não mais que 0,2% de tetrahydrocannabinol (THC). Parágrafo único. Os produtos de Cannabis poderão conter teor de THC acima de 0,2%, desde que sejam destinados a cuidados paliativos exclusivamente para pacientes sem outras alternativas terapêuticas e em situações clínicas irreversíveis ou terminais.*

68. O controle na manipulação destes produtos precisa ser muito controlada. Afinal os canabinoides podem sofrer alteração na sua forma que estiver em contato com calor e altas temperaturas. Por isso a importância da comercialização destes produtos serem em lojas especializadas somente em cannabis.

De acordo com a RDC 327/2019, não é permitida a manipulação de produtos de Cannabis: Art. 15. *É vedada a manipulação de fórmulas magistrais contendo derivados ou fitofármacos à base de Cannabis spp.* Também de acordo com a RDC 327/2019, Art. 53, os produtos de Cannabis só podem ser comercializados em farmácias sem manipulação, não sendo prevista a sua venda em outro tipo de estabelecimento.

69. Antes de migrar para o registro como medicamentos, os produtos podem ser comercializados por 5 anos após a publicação no DOU da concessão da autorização sanitária do produto em questão ou 5 anos contados a partir da publicação no DOU da RDC 327/2019?

A contagem desse prazo de 5 anos é feita a partir da concessão da Autorização Sanitária. De acordo com a RDC 327/2019: Art. 73. *Os produtos de Cannabis autorizados conforme critérios desta Resolução terão prazo de até 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias para serem comercializados, contados a partir da data de publicação da concessão da autorização.*

70. Produtos com CBP para suplemento alimentar da FDA podem ser submetidos para autorização sanitária?

Se a pergunta se refere a CBPF para suplemento alimentar, não. De acordo com a RDC 327/2019, é necessário que a empresa fabricante tenha certificado de boas práticas para fabricação de medicamentos: Art. 22. *Apenas as empresas fabricantes que possuam*

Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) de medicamentos emitido pela Anvisa ou as empresas importadoras que cumprem com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenamento de medicamentos, podem solicitar a Autorização Sanitária e fabricar os produtos de Cannabis.

§ 1º No período de 3 (três) anos a contar da data de publicação desta Resolução, será aceito documento equivalente, emitido por autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa, com relação às medidas e controles aplicados para a comprovação de BPF de medicamentos.

§ 2º Durante o período de 3 (três) anos a contar da data de publicação desta Resolução, a empresa deverá protocolar pedido de CBPF para Medicamentos na Anvisa, conforme estabelecido em legislação específica vigente.

§ 3º A ausência do protocolo do pedido de CBPF para Medicamentos no prazo estabelecido resultará no cancelamento da Autorização Sanitária. Neste caso, seria necessário solicitar a emissão do CBPF pela Anvisa, ou de acordo com o prazo previsto no parágrafo segundo acima, por alguma autoridade sanitária de país reconhecido pela Anvisa.

71. Comprovante de regularização no País de origem, pode ser aceito como um produto alimentício ou necessariamente um medicamento, emitido por um organismo sanitário?

O comprovante de registro no país de origem não se refere, exclusivamente, à classe de medicamentos.

72. A Anvisa tem uma tabela contendo o nível de evidência por patologia? Pode ser disponibilizado esse relatório? Dividido pela classificação britânica por exemplo

Não. Até o momento a Anvisa avaliou apenas um medicamento, para o qual foram apresentadas as informações completas de segurança e eficácia. Assim, não foi avaliada informação suficiente para elaboração desse tipo de documento.

73. Se a Anvisa retirou a cannabis da lista de plantas proscritas, ou seja, inclui na lista de plantas medicinais, por que ela ficou na lista E da Port. 344?

A *Cannabis sativa* continua como planta proscrita, não houve alteração nesse sentido, conforme atualizações da Portaria 344/1998. Entende-se o questionamento se deve à inclusão da espécie vegetal na lista de plantas medicinais da DCB, que são as Denominações Comuns Brasileiras. Essa lista padroniza os nomes dos insumos farmacêuticos a serem utilizados em

medicamentos e produtos de Cannabis no Brasil, tendo apenas este objetivo, e não reconhecer a planta como medicinal. A inclusão na DCB ocorre previamente à concessão de um registro de medicamento ou da Autorização Sanitária de um produto de Cannabis de acordo com a legislação sanitária.

74. É possível uma empresa que já importa ter estoque?

Não foi possível compreender o questionamento. O estoque seria do produto ou do insumo ativo? Sugere-se o encaminhamento da dúvida detalhada por meio dos canais de atendimento da Anvisa.

75. Qual é a diferença entre a comercialização de um produto de cannabis que tem a Autorização Sanitária e um que já tenha o Registro Aprovado pela ANVISA? Ambos podem ser comercializados nas farmácias?

Importante esclarecer que o produto de Cannabis estabelecido pela RDC 327/2019 recebe autorização sanitária e o medicamento a base de Cannabis é registrado. Os dois produtos foram autorizados, conforme previsões sanitárias estabelecidas para cada classe, demonstrando toda a qualidade e boas práticas de fabricação de insumos e do produto. Para medicamentos, adicionalmente, devem ser demonstrados dados completos de segurança e eficácia, os quais foram temporariamente dispensados para os produtos de Cannabis, enquanto os estudos completos ainda estão sendo desenvolvidos. Ambos podem ser comercializados em farmácias, embora haja uma restrição para produtos de Cannabis, pois a RDC 327/2019 previu, em seu art. 53, que estes devem ser comercializados em farmácias sem manipulação.

76. Farmácias de manipulação podem APENAS dispensar produtos industrializados (regularizados por autorização sanitária ou registro)? Art. 53. Os produtos de Cannabis devem ser dispensados exclusivamente por farmácias sem manipulação ou drogarias, mediante apresentação de prescrição por profissional médico, legalmente habilitado.

De acordo com o artigo citado no questionamento, farmácias de manipulação não podem dispensar produtos de Cannabis, mas sim, medicamentos.

77. Sendo vetada as fórmulas magistrais, as mesmas podem comercializar o industrializado?

Não foi possível entender completamente o questionamento. Se for sobre a comercialização de produtos de Cannabis em farmácias magistrais, esta não está prevista, de acordo com a RDC 327/2019: Art. 53. *Os produtos de Cannabis devem ser dispensados exclusivamente por farmácias sem manipulação ou drogarias, mediante apresentação de prescrição por profissional médico, legalmente habilitado.*

78. Existe uma concentração que descaracteriza o IFA como fitoterápico devido a alta concentração?

A resposta a este questionamento foi discutida no Webinar. É preciso que se observe os detalhes de obtenção do ativo a ser incluído no medicamento ou produto de Cannabis, para que possa classificá-lo como fitoterápico ou fitofármaco. Quanto a isso, a IN 04/2014 – Guia para registro de fitoterápicos – já traz orientações sobre essa diferenciação, baseada no Guia publicado pela Agência Europeia de Medicamentos: *EMA. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations*. 2010. O Guia pode ser obtido na área de Fitoterápicos do sítio eletrônico da Anvisa. Há orientações sobre esse assunto também no documento Perguntas e Respostas sobre produtos de Cannabis, disponível também na área de Fitoterápicos no sítio eletrônico da Anvisa.

79. Qual o critério que a GMESP utiliza para classificar um produto de cannabis entre fitoterápicos e fitofármacos? Favor explicar o limite médio diferencial de concentração de 70% do CBD no IFAV.

Para mais informações, sugere-se a consulta ao Guia detalhado na apresentação, o qual pode ser obtido conforme orientado anteriormente.

80. Pode-se dizer que um produto full spectrum se registra como fito e um que só tem CBD seria um medicamento específico?

O material de partida, o método de extração e o tipo de produto obtido devem ser avaliados para que seja feita a correta caracterização. A diferenciação entre fitoterápico e fitofármaco (registrado como medicamento específico) foi abordada na apresentação, então sugere-se a visualização do vídeo para mais detalhes e a leitura do Guia citado acima.

81. Por ex, se o processo de extração resultou em extrato com 80% de CBD. Podemos seguir a definição de fitoterápico e definir o marcador ativo CBD para o CQ?

A diferenciação entre extrato vegetal (fitoterápico) e fitofármaco foi abordada na apresentação e é detalhada acima. É preciso observar o método de extração, se este levou à alta concentração de uma substância específica. Assim, não há uma regra geral, é preciso avaliar por insumo específico e por seu método de extração, conforme descrito no Guia supracitado.

82. Nos artigos 29 e 30 da RDC 327/2019 permite a terceirização do controle da qualidade do IFA e do produto acabado? Até qual extensão?

Para Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, âmbito da discussão neste Webinar, a RDC 327/2019 prevê a terceirização total ou parcial: *Art. 30. O controle de qualidade do produto acabado deve ser realizado em território nacional para todos os lotes importados.*

§ 1º É permitida a terceirização total ou parcial, em território nacional, do controle de qualidade do produto acabado e dos estudos de estabilidade com laboratório credenciado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou com empresas fabricantes que tenham CBPF para fabricar medicamentos.

§ 2º Os testes de controle das matérias-primas podem ser terceirizados conforme preceitos estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 234, de 20 de junho de 2018.

83. Para se obter o registro sanitário de importação do CBD é necessário que a empresa tenha um laboratório de qualidade interno ou pode terceirizar esse laboratório?

O registro sanitário é dado para medicamentos, enquanto a Autorização Sanitária é concedida para produtos de Cannabis. Em ambos os casos, as normas preveem a possibilidade de terceirização de análises, sendo necessário avaliar qual seria o caso específico questionado.

Na Autorização Sanitária de produtos de Cannabis, âmbito da discussão neste Webinar, a RDC 327/2019 prevê: *Art. 30. O controle de qualidade do produto acabado deve ser realizado em território nacional para todos os lotes importados.*

§ 1º É permitida a terceirização total ou parcial, em território nacional, do controle de qualidade do produto acabado e dos estudos de estabilidade com laboratório credenciado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS) ou com empresas fabricantes que tenham CBPF para fabricar medicamentos.

§ 2º Os testes de controle das matérias-primas podem ser terceirizados conforme preceitos estabelecidos na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 234, de 20 de junho de 2018.

Sugere-se a consulta à norma citada e suas atualizações, para conhecimento de todos os requisitos aplicáveis. As informações podem ser obtidas por meio do link: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/376898>.

84. É possível terceirizar uma etapa produtiva de um produto importado em território nacional? Ou seja, é possível que o detentor da Autorização Sanitária de um determinado produto de cannabis terceirize o envase em alguma planta fabril com CBPF, por exemplo?

Os mesmos preceitos previstos para a terceirização de fabricação de medicamentos são aplicáveis aos produtos de Cannabis. Assim, desde que seguida a legislação sanitária referente a boas práticas de fabricação e à terceirização de medicamentos, pode-se propor a terceirização para produtos de Cannabis, a qual deverá ser aprovada pela Anvisa no momento da avaliação da solicitação de Autorização Sanitária.

85. Distribuidores com CBPDA de medicamentos podem contratar fábricas para envasar e/ou embalar Produtos de Cannabis?

Distribuidores com CBPDA de medicamentos podem ser as responsáveis pela solicitação da Autorização Sanitária de um produto fabricado em empresa com certificação em boas práticas de fabricação de medicamentos. As regras para terceirização de fabricação de medicamentos também se aplicam para produtos de Cannabis.

86. É necessária a validação da metodologia analítica para produtos de Cannabis importados pela RDC nº 327/19?

Sim, de acordo com o previsto na RDC 327/2019, os produtos de Cannabis devem ter qualidade equivalente à padronizada para medicamentos, de modo que não tragam riscos aos pacientes, assim, as metodologias analíticas devem ser validadas, de acordo com a RDC 166/2017.

87. É necessário que o importador/solicitante da AS apresente o relatório de validação analítica do laboratório REBLAS (que fará o controle de qualidade do produto de cannabis em território

nacional) no dossiê da solicitação da Autorização Sanitária ou é possível que este relatório fique disponível in-loco na empresa?

Sim. Deve ser apresentado no pedido de Autorização Sanitária.

88. É obrigatório a apresentação da validação analítica do importador no momento do pedido da concessão de autorização de importação de produtos de cannabis?

Sim.

89. Para produtos importados, visto que a RDC 327 segue um rito simplificado, podemos entender que a co-validação de metodologia analítica no Brasil NÃO é necessária no momento da submissão da autorização sanitária? Considerando que haja a validação pelo fabricante, conforme a RDC 166/17.

Não. Não há previsão de dispensa no momento da solicitação da Autorização Sanitária.

90. É permitido desenvolvimento de método analítico para controle de matéria-prima e produto acabado com validação do método?

Sim, desde que não haja monografia estabelecida em farmacopeia oficial reconhecida no Brasil já que, para produtos de Cannabis, a RDC 327/2019 prevê: *Art. 29. Quando existir monografia na Farmacopeia Brasileira ou em outra farmacopeia oficial, conforme disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 37, de 6 de julho de 2009, que trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras.* Assim, caso haja monografia publicada em farmacopeia oficial, esta passa a ser de cumprimento obrigatório para a matéria-prima ou produto de Cannabis. Não havendo monografia em farmacopeia oficial, os métodos devem ser desenvolvidos e validados tanto para controle dos insumos como do produto acabado.

91. As pesquisas para avaliar a eficácia e segurança, que devem ser entregues nos próximos 5 anos, podem utilizar a metodologia de Real World Evidence?

As Evidências de Mundo Real (RWE: Real-World Evidence) podem ser geradas por diferentes desenhos de estudos, incluindo, mas não se limitando a, ensaios randomizados, grandes ensaios simples, ensaios pragmáticos e estudos observacionais (prospectivos e / ou

retrospectivos). Normalmente são utilizadas isoladamente para o registro de medicamentos em casos específicos, por exemplo, para doenças raras, em que a realização de estudos clínicos randomizados e controlados não é viável. Essas evidências podem ser discutidas com a Anvisa, seja com o objetivo de apoiar a realização de outros estudos clínicos ou, dependendo do desenho e dos resultados obtidos, para subsidiar um pedido de registro como medicamento, como evidência única ou de forma complementar a outros estudos, entendendo-se que, para o pedido de registro como medicamento, é necessária a comprovação inequívoca da segurança e eficácia do produto.

92. Empresas estrangeiras que querem comercializar seus óleos feitos de cannabis medicinal, onde obtém informações na língua inglesa no site da Anvisa?

Infelizmente, não há essas informações detalhadas no idioma inglês. Ressalta-se que a autorização para o comércio no país deve ser solicitada por uma empresa regularizada no Brasil.

93. A documentação, relativa ao fabricante no exterior, necessária para um importador solicitar a autorização sanitária deverá ser traduzida e consularizada ou pode ser fornecida em inglês?

Os documentos podem ser apresentados em idioma Português, Espanhol ou Inglês, conforme as normas de protocolo de documentos na Anvisa previstas na RDC 25/2011, alterada pela RDC 50/2013.

94. Para Pesquisa clínica a embalagem pode estar em inglês?

As informações nas embalagens primária e secundária de medicamentos experimentais devem estar no idioma do país onde ocorre o ensaio clínico, portanto, deverão estar em português no caso de estudos realizados no Brasil.

Deve ser seguido o Manual de submissão dos dados de qualidade referente aos produtos sob investigação utilizados em ensaios clínicos – medicamentos sintéticos e semissintéticos, 3ª Ed, 2019: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/manual-de-submissao-dos-requisitos-de-qualidade-referente-aos-produtos-sob-investigacao-utilizados-em-ensaios-clinicos-2013-medicamentos-sinteticos-e-semissinteticos-3a-edicao.pdf>.

95. Para a realização de ensaios clínicos fase 1, 2 com esses fitoterápicos, basta a empresa de pesquisa pedir uma AEP?

Todo estudo clínico que tenha a finalidade de subsidiar o registro sanitário de medicamento deve ser submetido para análise e anuência da Anvisa por meio de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), conforme RDC 09/2015, além da autorização da instância ética. Pesquisas clínicas, científicas ou acadêmicas que não tenham a finalidade de apoiar o registro de medicamento devem ser autorizadas pela instância ética.

96. Como seria a utilização de Cannabis em pesquisa, mas que a obtenção da matéria prima seja derivada de pacientes que possuem Habeas Corpus Preventivo?

Todo estudo clínico que tenha a finalidade de apoiar o registro sanitário de medicamento deve ser submetido para análise e anuência da Anvisa por meio de Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), conforme RDC 09/2015, além da autorização da instância ética.

A empresa interessada deve apresentar toda a documentação necessária, conforme RDC 09/2015, incluindo informações sobre produção, controle de qualidade, estabilidade do insumo farmacêutico e do medicamento experimental, independentemente da origem. Deve-se também cumprir com a IN 45/2019, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais.

Os instrumentos regulatórios, como a RDC 09/2015, IN 45/2019 e atos complementares (como a RDC 166/2017 sobre validação de métodos analíticos e RDC 318/2019, sobre estabilidade, por exemplo), estabelecem critérios técnicos para assegurar a qualidade do medicamento experimental, de modo que um medicamento obtido da forma descrita no questionamento possivelmente não atenderia aos requisitos regulatórios.

Pesquisas clínicas, científicas ou acadêmicas que não tenham a finalidade de apoiar o registro de medicamento devem ser autorizadas pela instância ética.

97. Uma importadora X que apresenta AFE com atividades de importar, armazenar e expedir medicamentos e AE com as mesmas atividades, pode terceirizar o armazenamento de seu estoque com uma empresa Y (com AFE com atividade de armazenar e distribuir) que tenha Certificado de Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem e solicitar a autorização sanitária

do produto à base de cannabis em nome da empresa X, utilizando este CBPDA como documento para submissão?

Não há como responder com base em dados fictícios, sugerimos que sejam enviados dados concretos para análise e resposta, por meio dos canais de atendimento da Anvisa.

98. Gostaria de saber como serão tratados os produtos de cannabis com as questões de rastreabilidade e serialização?

A rastreabilidade segue a Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009, que criou o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM), visando controlar sua produção, distribuição, comercialização, dispensação e prescrição por meio de tecnologia de identificação de embalagens de medicamentos que permita a captura, a transmissão e o armazenamento eletrônicos de dados. A mesma Lei ainda determina que a Anvisa implantará e coordenará o SNCM.

Será necessário que as embalagens comerciais desses produtos recebam o Identificador Único de Medicamento (IUM), composto do número de registro, GTIN, lote, validade e serial único, este último gerado para cada embalagem, bem como impressão das mesmas no código Datamatrix.

As embalagens dos produtos à base de Cannabis devem ter impressos o número da Autorização Sanitária, a data de fabricação, número de lote e o prazo de validade.

Recentemente, a IN 100/2021 definiu que os produtos sujeitos à rastreabilidade são aqueles REGULARIZADOS junto à Anvisa, logo os produtos à base da Cannabis são regularizados e, tecnicamente para composição do IUM, o número da autorização equivalerá ao número de registro para fins de rastreamento no SNCM.

99. O que é o plano de monitoramento de uso?

De acordo com a RDC 327/2019: *Art. 57: Aplicam-se aos produtos de Cannabis todas as normativas relacionadas às ações de monitoramento aplicáveis a medicamentos;*

Art. 58. Os profissionais legalmente habilitados à prescrição, demais profissionais de saúde e as empresas responsáveis pela autorização deverão notificar os eventos adversos referentes à utilização de produtos de Cannabis, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013, ou suas atualizações; e

Art. 59. A empresa detentora da Autorização Sanitária deve executar as ações de pós-comercialização dos produtos de Cannabis, que permitam a adoção, quando necessário, de medidas relativas aos produtos sob sua responsabilidade.

Adicionalmente, as ações de farmacovigilância estão estabelecidas na RDC 406/2020. Assim, a empresa deve elaborar um plano de como será feito o monitoramento do uso do produto para o qual solicitará a Autorização Sanitária, considerando a legislação sanitária pertinente, e submeter à avaliação da Anvisa junto com o pedido de Autorização Sanitária.

100. Então não posso trazer insumos dos EUA? Como proceder? Não podemos importar produto de cannabis com 0,2% de THC que seja fabricado nos EUA?

Conforme previsto na Convenção de 1961, internalizada pelo Decreto 54216/64, a importação de substâncias, produtos ou plantas sujeitas ao controle internacional só pode ocorrer mediante a autorização do país exportador. Esta se dá por meio da emissão da Autorizações de Exportação. Desta forma, para que essa importação seja possível, é necessário que os EUA, ou qualquer outro país, por meio da sua autoridade competente pelo cumprimento da referida Convenção, emita um documento que autorize essa exportação.

101. A DEA não fornece mais a autorização de exportação. Como proceder em relação aos EUA?

Conforme preconizado nas Convenções Internacionais da ONU, as importações das substâncias, produtos ou plantas sujeitas ao controle internacional só podem ser importados com a autorização do país exportador, que se dá por meio da emissão das Autorizações de Exportação. Desta forma, para possibilitar essa transação, é necessário que os EUA ou qualquer outro país emita um documento autorizando esta importação.

102. Existem fornecedores de CBD dos EUA... o FDA ainda não reconhece o CBD e seus produtores... como fazer para importar a matéria prima dos EUA, sendo que o FDA não reconhece isso? EUA fazem parte do PIC/S através da FDA.... os insumos produzidos no Oregon por exemplo... como é possível importar isso pro Brasil? A Agência de saúde estatal (Oregon) tem validade junto a Anvisa?

Conforme previsto na Convenção de 1961, internalizada pelo Decreto 54216/64, a importação de substâncias, produtos ou plantas sujeitas ao controle internacional só pode ocorrer mediante a autorização do país exportador. Esta se dá por meio da emissão da Autorização de Exportação. Desta forma, para que essa importação seja possível, é necessário que os EUA ou qualquer outro país, por meio da sua autoridade competente pelo cumprimento da referida Convenção, emita um documento que autorize essa exportação.

No caso dos EUA, o órgão competente é a Drug Enforcement Administration (DEA), conforme é possível verificar na publicação COMPETENT NATIONAL AUTHORITIES UNDER THE INTERNATIONAL DRUG CONTROL TREATIES: 2020, disponível em https://www.unodc.org/unodc/en/commissions/Secretariat/Secretariat_Publications.html

(www.unodc.org).

103. Como fazer o cadastro de padrões analíticos e amostras no NDS?

O procedimento de inclusão de padrões e amostras se encontra disposto no Manual do NDS que pode ser acessado no sítio eletrônico da Anvisa: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/manual-nds-3a-ed.pdf/view>.

104. Como ficará o cadastro destes produtos no NDS? Quando forem produtos novos?

Deve ser solicitada a inclusão de novos produtos conforme Manual do NDS: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/manual-nds-3a-ed.pdf/view>.

105. Existe a previsão de que a RDC 335/20 seja revogada com a publicação de autorizações sanitárias e consequente aumento de oferta de produtos de cannabis no mercado?

Não há previsão a esse respeito nesse momento.

106. Não há previsão de revisão da RDC 335/2020, considerando as normativas regulatórias as quais as demais classes de produtos (RDC 327/2019 e RDC 24/2011) estão sujeitas? A manipulação não proveria rigor maior quanto à identificação dos constituintes destes produtos, já que a atividade de manipulação é regulamentada pela RDC 67/07, enquanto os produtos importados por PF não são submetidos às análises de CQ ou controles da Port. 344?

Não há qualquer previsão com respeito à RDC 335/20 nesse momento. Quanto à manipulação, já foi respondido nas questões anteriores.

107. A reclassificação da cannabis pela ONU, com sua retirada da schedule IV, implica em quais mudanças na regulamentação da Anvisa?

A referida reclassificação não traz implicações aos níveis de controle previstos para a Lista I. Ademais, é importante ressaltar que as disposições da Convenção de 61 se referem a requisitos comuns mínimos, que devem ser observados pelos países signatários.

108. No caso de insumos intermediários que ainda passarão por etapas industriais no país, entendendo que as normas se aplicam da mesma forma, correto?

Para resposta a este questionamento, é necessário informar a finalidade dos insumos intermediários para verificar se estão abarcados na norma.

109. Como ficará o cultivo atualmente realizado por empresas para a fabricação de seus produtos? Uma vez que a planta ainda é proscrita no Brasil?

Não há previsão legal para cultivo no Brasil.

110. Considerando que as Notificações de Receita A ou B devem ser feitas utilizando a DCB, sem indicação de marca ou fabricante, será possível a intercambialidade no momento da dispensação considerando produtos de mesma categoria e concentração?

Não, a intercambialidade não é prevista para os Produtos de Cannabis. Produto farmacêutico intercambiável é aquele equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança, assim, a intercambialidade pode ser feita apenas entre medicamentos novos, genéricos e similares estabelecidos pela Anvisa, conforme informações e lista atualizada no seu site eletrônico.

111. O canabidiol derivado de *Cannabis sativa* é sujeito ao controle da Lista C1 da Portaria 344/98?

Não. Apenas o canabidiol de origem sintética está enquadrado na lista C1, conforme previsto no Adendo 13 daquela lista.

112. Existe a possibilidade de fazer a venda desses produtos pela Internet, fazendo um controle de retenção das receitas antes da dispensação?

A venda de medicamentos/produtos controlados pela internet, bem como por qualquer sistema de reembolso, é vedada, conforme estabelece o art. 34 da Portaria SVS/MS nº 344/98 (alterado pela RDC nº 63/2008):

“Art. 34. É vedada a compra e venda no mercado interno e externo de substâncias constantes das listas deste Regulamento Técnico e de suas atualizações, bem como os seus respectivos medicamentos, por sistemas de reembolso, através de qualquer meio de comunicação, incluindo as vias postal e eletrônica.”

113. Sobre importação como insumo - não precisa de registro, certo? é necessário apenas atendimento das diretrizes da importação pela 344 e demais. Gostaria de saber como fica a importação de óleo derivado das sementes de cannabis que não tem THC e nem CBD na composição.

Todos os derivados de Cannabis, independentemente do teor de CBD ou THC, são de uso proscrito, conforme previsto no Adendo 2 da Lista E, ressalvadas as exceções previstas pela legislação.

114. No caso do Canabidiol, presente na lista C1 da RDC 344/1998, ele também poderá ser importado por terceiros (tradings), seguindo a RDC ou haverá alguma proibição no futuro? Posso eu importar um fitoterápico desde a Colômbia que já conta com registro no país exportador.

Cumpra ressaltar que apenas o IFA canabidiol, de origem sintética, está enquadrado na lista C1, conforme previsto no Adendo 13 daquela lista. Essa importação pode ser feita com objetivo de pesquisa, ou para desenvolvimento de medicamento para fins de registro no país. Para a importação do fitoterápico, entendendo que teria como ativo a *Cannabis sativa*, deve ser verificado se será feita por meio do registro como Medicamento Fitoterápico, ou por meio de autorização sanitária de Produtos de Cannabis. Nestes dois casos, é necessário que seja

avaliada a legislação sanitária aplicável e a possibilidade de emissão da liberação de exportação pelo país de origem.