

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



**Perguntas e respostas frequentes sobre o
reenquadramento de lágrimas artificiais e
lubrificantes oculares como medicamentos
específicos**

1ª ED.: 10/03/2016



Perguntas e respostas frequentes sobre o reenquadramento de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos

Este documento expressa o entendimento da Anvisa sobre as normativas que regem o registro como medicamentos específicos de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares, com o objetivo de esclarecer ao setor regulado sobre alguns pontos frequentemente questionados. O documento não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo. Este documento será constantemente atualizado por meio da inclusão de novos questionamentos, com suas respectivas respostas. A cada atualização será publicada uma nova versão do documento, com atualização da data de publicação. As empresas interessadas no assunto devem consultar sempre a área de medicamentos específicos, disponível no site da Anvisa, para obter a versão mais recente do documento.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. PERGUNTAS FREQUENTES	5
4. LEGISLAÇÕES E NOTAS TÉCNICAS IMPORTANTES	15
5. GLOSSÁRIO	16



1. ESCOPO

Este Documento tem o objetivo de expor o entendimento da Agência sobre as normativas que regem o registro como medicamentos específicos de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares, e esclarecer sobre alguns pontos frequentemente questionados.

Neste Documento estão incluídos questionamentos relacionados a:

1. enquadramento de produtos;
2. documentações a serem apresentadas para fins de registro;
3. prazos legais para adequação à RDC 05/2015.

2. INTRODUÇÃO

A RDC 05/2015 reenquadrou lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos. Conforme texto da resolução, os detentores de registro devem adequar os registros de produtos à nova categoria regulatória em até 24 meses, sob pena de perda do registro sanitário. O prazo para adequação expira em fevereiro de 2017.

Com a finalidade de esclarecer sobre a aplicabilidade da RDC 24/2011 aos lubrificantes oftálmicos, em 2015 foi publicada a Nota Técnica “Reenquadramento de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos” (Nota Técnica nº 55/2015/GGMED/ANVISA).

Ainda, para explicar sobre a transição das lágrimas artificiais e lubrificantes oculares registrados como produtos para a saúde para a categoria de medicamentos específicos, em 2016, foi publicada Nota Técnica “Esclarecimentos acerca dos prazos estabelecidos na RDC 05/2015” (Nota Técnica nº 003/2016/COGEN/GGMED/ANVISA).

As duas notas técnicas mencionadas anteriormente podem ser acessadas na área de medicamentos específicos, disponível no site da Anvisa.



Este documento é uma complementação aos esclarecimentos prestados nas Notas técnicas 55/2015 e 003/2016, e tem por objetivo sanar dúvidas frequentemente levantadas sobre os lubrificantes oftálmicos. A finalidade do documento é garantir que as empresas se adequem à legislação vigente e submetam os processos de registro em máxima conformidade com seus requisitos técnicos evitando os indeferimentos dos pedidos de registro a serem submetidos como medicamentos específicos e a possível retirada de produtos do mercado, conforme previsto no Art. 5º da RDC 05/2015 e no item 5 da Nota Técnica nº 003/2016/COGEN/GGMED/ANVISA.

3. PERGUNTAS FREQUENTES

a) Pergunta: *Em que categoria regulatória estão enquadrados os lubrificantes oculares e as lágrimas artificiais? Cabe o enquadramento de lubrificantes oculares na categoria de medicamentos de notificação simplificada?*

Resposta: Conforme RDC 05/2015, os lubrificantes oftálmicos são enquadrados como medicamentos específicos. Para ser considerado medicamento de notificação simplificada, o medicamento precisa fazer parte da “Lista Padronizada de medicamentos sujeitos a notificação simplificada”, publicada na IN 03/2009 ou suas atualizações, o que não é o caso das lágrimas artificiais e lubrificantes oculares.

b) Pergunta: *Como deve ser realizada a comprovação de segurança e eficácia de lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: A comprovação de segurança e eficácia deve seguir o disposto na Nota Técnica, nº 55/2015 COGEN/GGMED/SUMED/ANVISA, que esclarece a aplicabilidade da RDC 24/2011 aos lubrificantes oftálmicos. Para tanto, é necessária a apresentação de estudos não clínicos e clínicos realizados com o produto que se pretende registrar, ou, no caso de soluções, alternativamente,



podem ser apresentados dados de literatura técnico-científica que contemplem essas informações.

c) Pergunta: *Como devem ser enquadrados os novos lubrificantes oftálmicos a serem registrados, com princípios ativos já existentes no mercado?*

Resposta: As empresas que desejam comercializar lubrificantes oftálmicos no Brasil devem solicitar registro dos produtos como medicamentos específicos, independentemente da categoria regulatória atual do produto ao qual seu produto seja assemelhado.

d) Pergunta: *Para os produtos que ainda não possuem registro como medicamento deve ser eleito um componente principal como princípio ativo?*

Resposta: Sim, na medida em que solicitarem registro como medicamento, os produtos deverão ter o(s) princípio(s) ativo(s) definido(s) pelo fabricante do medicamento. Cabe ressaltar que todas as substâncias que impactam diretamente na eficácia do medicamento devem ser identificadas como ativos.

e) Pergunta: *A carboximetilcelulose (lubrificante ocular) pode ser considerada um derivado vegetal, nos termos da RDC 24, de 14 de Junho de 2011? O Art. 22 da RDC 24/2011 se aplica a esse ativo?*

Resposta: Para fins de registro de medicamentos específicos, a carboximetilcelulose não é considerada um derivado vegetal porque existem etapas de semissíntese no processo de obtenção desse ativo a partir da celulose. Portanto, o Art. 22 da RDC 24/2011 não se aplica a esse ativo.

f) Pergunta: *Gostaríamos de saber quais documentos e provas devem ser apresentadas no relatório de controle de qualidade para fins de registro do produto como lubrificante oftálmico. Apenas as informações e documentos mencionados nos Artigos 17 e 18 da*



Seção V da RDC 24/2011 deverão ser apresentados no dossiê de registro?

Resposta: Para registro de lubrificantes oftálmicos, a empresa deve cumprir o disposto no Art. 18 da RDC 24/2011 e no item 10 da Nota Técnica nº 55/2015/GGMED/ANVISA. As especificações das matérias primas e do produto acabado devem ser desenvolvidas de modo a garantir a qualidade necessária a produtos farmacêuticos e manter a segurança e a eficácia de um lubrificante oftálmico. Dadas as características particulares que envolvem o insumo farmacêutico ativo, os excipientes e o processo produtivo, não há uma lista exaustiva de testes a ser cumprida, mas a empresa deve definir quais são os testes necessários para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia do seu produto e a adequabilidade desses testes será avaliada no momento da análise da petição de registro. No entanto, para auxiliar na definição das especificações, a empresa pode utilizar farmacopeias internacionais reconhecidas pela Anvisa, lembrando que substâncias como a carboximetilcelulose, o carbômero, o polietilenoglicol, o propilenoglicol, etc., no caso dos lubrificantes oftálmicos, são IFA e não excipientes.

- g) Pergunta:** *Os estudos de estabilidade realizados para lubrificantes oculares já registrados como produtos para saúde, serão aceitos para fins de registro de medicamentos específicos?* **Resposta:** Somente serão aceitos para fins de registro de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamento específico os estudos de estabilidade realizados de acordo com a RE 01/2005 ou suas atualizações.
- h) Pergunta:** *Os Estudos de Estabilidade já realizados conforme a RE 01/2005 em lotes de medicamentos fabricados em empresa com BPFC para Produtos para Saúde serão aceitos para registro de medicamentos específicos?*



Resposta: Somente serão aceitos para fins de registro de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares, os estudos de estabilidade conduzidos em lotes de medicamentos produzidos por empresas detentoras de Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (CBPFC) para medicamentos. Desse modo, se a empresa não possuía CBPFC para medicamentos quando foram produzidos os lotes utilizados nos estudos de estabilidade, esses estudos não serão aceitos para fins de registro do produto como medicamento específico.

- i) **Pergunta:** *Gostaríamos de esclarecer se poderíamos utilizar as Câmaras climáticas de uma empresa parceira, mediante contrato, certificada com Boas Práticas de Fabricação pela ANVISA para realização dos estudos de estabilidade.*

Resposta: Informamos que o estudo de estabilidade pode ser realizado em empresa terceirizada, com CBPFC para medicamentos, conforme RDC 25/2007, desde que os lotes utilizados nos estudos tenham sido fabricados em planta com CBPFC para medicamentos.

- j) **Pergunta:** *Considerando que temos um produto que não sofrerá alteração de formulação e que, no registro do produto como Produto para a saúde foram apresentadas referências bibliográficas que comprovaram a segurança e a eficácia do produto, é necessário realizar pesquisa clínica na transição do mesmo para medicamento específico?*

Resposta: Não será necessário realizar nova pesquisa clínica para o medicamento, desde que os estudos previamente apresentados atendam aos requisitos adotados para fins de registro de medicamentos, dispostos no “Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos” e na RDC 09/2015. Todos os dados de segurança e eficácia devem ser apresentados no dossiê de registro do medicamento, a ser submetido à Anvisa, nos termos da



RDC 05/2015 e da RDC 24/2011. Para maiores informações sobre comprovação de segurança e eficácia de medicamentos específicos, sugerimos a leitura da Nota Técnica nº 5/2015/COGEN/GGMED/ANVISA.

- k) A empresa está desenvolvendo um produto oftálmico contendo carboximetilcelulose sódica na forma farmacêutica solução oftálmica. Nos compêndios oficiais, não há nenhuma monografia para este produto acabado. A Farmacopeia Americana apresenta a monografia para o IFA e outras duas para produto acabado, porém, não há nenhuma para a forma farmacêutica em questão (solução oftálmica). Todas as monografias anteriormente mencionadas realizam a quantificação de carboximetilcelulose sódica por titulação do sódio. Sob o entendimento da empresa, a quantificação de carboximetilcelulose de maneira indireta através do contra-íon sódio não é adequada, principalmente, pelo fato de ser uma apresentação oftálmica isosmótica, onde há a adição de sódio com os excipientes. Na Farmacopeia Indiana consta uma monografia para solução oftálmica de carmelose sódica, onde o ensaio de teor é realizado por colorimetria, devido à reação de oxi-redução entre a carmelose sódica e o reagente difenilamina, empregando, posteriormente, a detecção em espectrofotômetro na região do visível. Por se tratar de um polímero de alta massa molecular, a quantificação da carmelose sódica por técnicas convencionais de cromatografia não é adequada. Buscando na literatura científica técnicas alternativas para a quantificação deste polímero, as identificadas como possivelmente aplicáveis, empregam os detectores de índice de refração e light scattering, associados à GPC ou SEC. Estas técnicas são muito complexas sendo de difícil aplicação em uma rotina de controle de qualidade.*

Pergunta: *Diante do exposto no racional acima, o entendimento da empresa é que o método por colorimetria é adequado para análise*



do teor na liberação do produto e estudo de estabilidade. Esse entendimento está correto e é aceito?

Resposta: O entendimento está correto. Sugerimos verificar a monografia do produto acabado (Carmellose Sodium Eye Drops), disponível na Farmacopeia Britânica.

Pergunta: *A fim de uma completa caracterização do produto durante o estudo de estabilidade, fica entendido que as duas técnicas devem ser empregadas para o doseamento da carmelose sódica, sendo estas, a colorimétrica (Farmacopeia Indiana) e uma técnica cromatográfica, com detecção alternativa, a ser desenvolvida (baseada na literatura científica). Após este estudo detalhado durante a avaliação da estabilidade do produto, será empregado para análise de liberação no controle de qualidade, o método descrito na Farmacopeia Indiana. Ambos os métodos serão validados de acordo com a RE 899/03. Esse entendimento está correto e será aceito para fins de registro do produto?*

Resposta: O método de doseamento do produto acabado no estudo de estabilidade deve ser comprovadamente indicativo de estabilidade. Já os métodos utilizados para doseamento do ativo no controle de qualidade para fins de liberação do produto devem estar adequadamente validados, mas não precisam ser os mesmos utilizados nos estudos de estabilidade.

- I) Pergunta:** *Gostaríamos de solicitar um esclarecimento com relação a Nota Técnica nº 17/2015, a qual descreve sobre mudanças relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo para Medicamentos Específicos. A empresa possui alguns lubrificantes oftálmicos que serão reclassificados como medicamentos específicos, porém componentes considerados ativos destes lubrificantes, como por exemplo, propilenoglicol e polietilenoglicol, não possuem atividade farmacológica. Sendo assim, como os fabricantes destes componentes não os comercializam como ativos por não terem*



ação, não possuem estudo de estabilidade na zona IVb. Portanto, gostaríamos de compreender se esta Nota Técnica também seria aplicável para estes casos onde o ativo não possui atividade terapêutica.

Resposta: A Nota Técnica 17/2015 se aplica a todos os insumos farmacêuticos ativos utilizados na formulação de medicamentos específicos, inclusive os polímeros e álcoois utilizados nos lubrificantes oftálmicos. Conforme RDC 45/2012, “Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) é **qualquer substância** introduzida na formulação de uma forma farmacêutica que, quando administrada a um paciente, atua como ingrediente ativo podendo exercer atividade farmacológica **ou outro efeito direto** no diagnóstico, cura, **tratamento ou prevenção de uma doença**, podendo ainda afetar a estrutura e funcionamento do organismo humano.” Deste modo, tendo em vista que os polímeros e poliálcoois são substâncias introduzidas na formulação com efeito direto na lubrificação oftálmica e na prevenção da doença do olho seco, essas substâncias estão contempladas na definição de IFA e devem ser tratadas, para todos os efeitos, como tal. Informamos adicionalmente que o estudo de estabilidade do IFA pode ser realizado tanto pelo fabricante do IFA como pelo fabricante do medicamento.

m) Pergunta: *Gostaríamos de solicitar um esclarecimento com relação à Nota Técnica nº 17/2015, o qual descreve sobre mudanças relacionadas ao Insumo Farmacêutico Ativo para Medicamentos Específicos. A empresa possui alguns lubrificantes oftálmicos que serão reclassificados como medicamentos específicos, e serão considerados ativos destes lubrificantes o propilenoglicol e polietilenoglicol. Como estes componentes não são considerados ativos pelos fabricantes por não terem atividade farmacológica, gostaríamos de confirmar se este estudo de estabilidade do IFA pode ser realizado por um laboratório terceirizado reblado e se seria aceito um protocolo do estudo, visto que esta Nota Técnica é*



recente. Para casos em que o fabricante do ativo se localizar em outro país, seria aceito que o próprio fabricante terceirize o estudo de estabilidade em um laboratório com certificação local de outro país?

Resposta: O estudo de estabilidade de IFA para medicamento específico pode ser realizado em qualquer laboratório de controle de qualidade que cumpra com as boas práticas de laboratório (Certificação Reblas ou Certificação Internacional). Para estudo de estabilidade do IFA, os protocolos contendo os dados iniciais do estudo estão sendo aceitos, desde que empresa se comprometa a incluir as informações adicionais sobre a estabilidade do IFA nos próximos Históricos de Mudança de Produto do medicamento.

n) Pergunta: *Gostaríamos de saber se soluções utilizadas para lubrificação de próteses oculares e que são aplicadas diretamente nas próteses devem ser classificadas como medicamentos específicos.*

Resposta: Os produtos que não são aplicados diretamente no olho, mas nas próteses oculares e destinados à lubrificação das próteses oculares devem ser enquadrados como produtos para saúde.

o) Pergunta: *A RDC 53/2015 se aplica a lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: Conforme Art. 2º, §1º, a RDC 53/2015 não se aplica a medicamentos específicos, logo os limites de produtos de degradação estabelecidos nesta normativa não se aplicam a lubrificantes oftálmicos. No entanto, conforme Art. 2º, §2º devem ser adotados métodos específicos e investigados produtos de degradação que tenham relevante toxicidade ou que impactem na eficácia do medicamento. Isto significa que, embora os limites estabelecidos na RDC 53/2015 não se apliquem a lubrificantes oftálmicos, os métodos utilizados para fins de controle de qualidade devem ser adequadamente validados, conforme RE 899/2003 e esta validação deve garantir a especificidade do método em relação a produtos de degradação, o que deve ser feito pela avaliação de



produtos de degradação descritos em monografias farmacopeicas ou por meio de estudos de degradação forçada. Os produtos de degradação descritos em monografias específicas de farmacopeias reconhecidas pela Anvisa devem ser quantificados nos estudos de estabilidade de lubrificantes oftálmicos conforme item 2.9 da RE 01/2005. No que se refere à avaliação de suspeita de ineficácia terapêutica ou risco de toxicidade, os casos em que for observada queda significativa no teor do ativo, a empresa deve apresentar, junto do estudo de estabilidade, avaliação contendo dados de literatura descrevendo os possíveis produtos de degradação que estão sendo formados, a toxicidade desses produtos e o impacto da perda de teor na eficácia do medicamento. No caso dos lubrificantes deve-se ter especial atenção com os polímeros sintéticos, para os quais a degradação pode levar à formação de monômeros tóxicos.

p) Pergunta: *Devo apresentar estudo de estabilidade em uso para lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: À exceção daqueles acondicionados em embalagens de dose única, todos os lubrificantes oftálmicos devem apresentar estudo de estabilidade em uso, a fim de comprovar o prazo de validade após aberto, a ser inserido na bula e na rotulagem, conforme RDC 47/2009 e RDC 71/2009. Embora seja compreensível que o medicamento não se manterá estéril após abertura da embalagem, é necessário comprovar que o sistema conservante se mantém efetivo ao longo de todo o prazo de validade após aberto, por exemplo, por meio da realização do teste de eficácia de conservantes. O estudo de estabilidade em uso deve ser realizado na menor posologia, considerando a maior exposição possível do produto e, no protocolo, deve ficar evidente como foi realizada a simulação do uso do produto. Tendo em vista que, normalmente, o prazo de validade após aberto é diferente para cada apresentação, as estratégias de agrupamento não se aplicam a este tipo de estudo



e é necessário realizar um estudo de estabilidade em uso para cada volume que se deseja registrar.

q) Pergunta: *O teste de perda de peso é obrigatório para lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: Conforme RE 01/2005, item 2.9, o teste de perda de peso é obrigatório em todos os estudos de estabilidade de medicamentos acondicionados em embalagens semipermeáveis e, deste modo, deve ser realizado para lubrificantes oftálmicos. Conforme Farmacopeia Brasileira 5ª edição, a perda de peso de uma embalagem não deve ser superior a 5% em dois anos. Deste modo, considera-se como aceitável uma especificação de perda de peso não superior a 5% ao longo do prazo de validade. O teste de perda de peso deve ser realizado no mesmo número de lotes apresentado para registro do medicamento (mínimo de 3 lotes, conforme RDC 24/2011).

r) Pergunta: *É necessário realizar estudo de fotoestabilidade para lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: Sim. Conforme RE 01/2005, o estudo é requerido, a menos que todos os ativos sejam fotoestáveis ou que a embalagem não permita a passagem de luz (0,000% de transmitância de luz do UV ao IV).

s) Pergunta: *Os ativos utilizados em lubrificantes oftálmicos são utilizados em outras formulações como excipientes. Quais são os requisitos para uso dessas substâncias em lubrificantes oftálmicos?*

Resposta: Primeiramente, a empresa deverá verificar se os ativos que estão sendo adquiridos são grau farmacêutico. O grau farmacêutico da matéria-prima utilizada na fabricação do medicamento deve ser avaliado considerando tanto as especificações da matéria-prima, como o cumprimento das boas práticas de fabricação por parte do fabricante do IFA, de modo a



garantir a qualidade do produto acabado desde a fabricação das matérias-primas. Adicionalmente, devem ser estabelecidas especificações de matéria-prima condizentes com especificações de IFA e não com especificações de excipientes. Neste contexto, as especificações de matéria-prima USP (monografia de ativos) devem ser selecionadas, em detrimento das especificações do NF (monografia de excipientes). Da mesma forma, testes críticos como identificação e teor do ativo na matéria-prima devem ser incluídos na especificação. Reiteramos que o ativo do lubrificante oftálmico deve ser tratado, para todos os fins, como **IFA**.

t) Pergunta: *São aceitáveis especificações de teor de ativo no lubrificante oftálmico com faixas alargadas (80-120% por exemplo?).*

Resposta: Preferencialmente, faixas alargadas não devem ser utilizadas, a menos que seja evidenciado experimentalmente que esta variação não impacta na eficácia do medicamento.

4. LEGISLAÇÕES E NOTAS TÉCNICAS IMPORTANTES

[RESOLUÇÃO - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011](#)

Ementa: Dispõe sobre o registro de medicamentos específicos.

[RESOLUÇÃO - RDC nº 5, de 30 de janeiro de 2015](#)

Ementa: Dispõe sobre regra de transição de lágrimas artificiais e ou lubrificantes oculares da categoria de produtos para a saúde para a categoria de medicamentos.

[Nota Técnica nº 55/2015/GGMED/ANVISA](#)

Assunto: Reenquadramento de lágrimas artificiais e lubrificantes oculares como medicamentos específicos.

[Nota Técnica nº 03/2016/COGEN/GGMED/ANVISA](#)



Assunto: Esclarecimentos acerca dos prazos estabelecidos na RDC 05/2015.

5. GLOSSÁRIO

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CBPFC – Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle

COGEN – Coordenação de Medicamentos Específicos, Notificados e Gases Medicinais

GMESP – Gerência de Medicamentos Específicos, Fitoterápicos, Dinamizados, Notificados e Gases Medicinais

HMP – Histórico de Mudanças do Produto

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IV – Infravermelho

NF – “*National Formulary*”

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RE – Resolução Específica

Reblas - Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde

USP – “*United States Pharmacopeia*”

UV – Ultravioleta