

VOTO Nº 099/2021/SEI/DIRE1/ANVISA

ROP 021/2021, ITEM DE PAUTA 3.1.1.1

Processo Datavisa nº: 25351.325262/2013-15

Expediente nº: 4244604/20-0

Empresa: BLAU FARMACÊUTICA S.A.

CNPJ: 58.430.828/0001-60

Medicamento: DNAREN (diclofenaco sódico)

Assunto da Petição: Recurso Administrativo de 2ª Instância

Estudo de fotoestabilidade com resultados fora da especificação. Medicamento considerado fotossensível. Indeferimento proferido corretamente.

Voto por conhecer e negar provimento ao recurso.

Relator: Antonio Barra Torres.

I. RELATÓRIO

1. Trata-se de recurso interposto sob expediente nº 4244604/20-0 pela empresa Blau Farmacêutica S.A. em devido à decisão proferida pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 40ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 27/10/2020, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob expediente 2653640/16-9 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 267/2020 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.
2. Em 12/12/2016, foi publicada no DOU nº 237, a Resolução Específica (RE) nº 3.313, de 8/12/2016, por meio da qual a petição de Renovação de Registro do medicamento DNAREN foi indeferida (expediente nº 0336377/12-5).
3. A Recorrente tomou conhecimento dos fatos que motivaram o referido indeferimento por meio do ofício eletrônico nº 2525954167, enviado em 12/12/2016 e lido pela empresa na mesma data.
4. A Recorrente, em 22/12/2016, por meio do expediente nº 2653640/16-9, interpôs recurso administrativo contra essa decisão de indeferimento.
5. Foi emitido Despacho de Não Retratação em 13/01/2017, por meio do qual a área técnica não reconsiderou a decisão de indeferimento da petição de Renovação de Registro do medicamento DNAREN.
6. Em 11/9/2020, a Recorrente protocolou aditamento ao recurso administrativo em 1ª

instância, sob o expediente nº 3120768/20-5.

7. Em 3/11/2020, a Coordenação Processante (CPROC) enviou à Recorrente os motivos que ensejaram o não provimento ao recurso de 1ª instância, por meio do Ofício nº 3849757203 - CPROC/GGREC/GADIP/ANVISA, o qual foi lido no mesmo dia.
8. Em 27/11/2020, a Recorrente interpôs recurso em 2ª instância, sob o expediente nº 4244604/20-0.
9. A decisão de negar provimento ao recurso de primeira instância foi mantida através do DESPACHO Nº 15/2021-GGREC/GADIP/ANVISA.

II. DA ADMISSIBILIDADE DO RECURSO

10. Quanto à admissibilidade, verifica-se o atendimento aos pressupostos objetivos e subjetivos, conforme determina a legislação vigente, sendo o recurso tempestivo, interposto por pessoa legitimada perante a Anvisa e não tendo havido exaurimento da esfera administrativa.
11. Assim, com fundamento no disposto no art. 63 da Lei nº 9.784/1999, nos arts. 6º e 8º da Resolução RDC nº 266/2019, no art. 38 do anexo I da Resolução RDC nº 255/2018 e no § 3º do art. 3º da Lei nº 13.411/2016, voto pelo CONHECIMENTO do Recurso Administrativo.

III. DO INDEFERIMENTO

12. Segue abaixo transcrição do indeferimento:

Durante a análise da petição, verificou-se que a empresa enviou o estudo de estabilidade de longa duração, mas não apresentou estudo de fotoestabilidade, nem justificativa técnica com evidência científica de que o ativo não sofre degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz. Foi solicitado, em exigência, o envio do estudo ou da justificativa. No cumprimento de exigência, a empresa enviou estudo de fotoestabilidade. Verificou-se, no estudo, que o produto sofreu fotodegradação. Não passou no teste (o teor da amostra exposta foi 82,0%).

Foi enviada nova exigência, solicitando estudo em embalagem de vidro âmbar. Os resultados da amostra exposta (produto na embalagem primária de ampola de vidro âmbar) ficaram em 81,5% (lote PR026/16), 81,6% (lote PR027/16) e 81,1% (lote PR028/16) de teor, portanto, fora da especificação (90%-110%). A empresa também enviou estudo desses lotes em embalagem secundária (caixa hospitalar) com embalagem primária em vidro transparente e vidro âmbar. Nesses estudos, os resultados ficaram de acordo com a especificação.

Os resultados obtidos comprovam que medicamento não é fotoestável.

O estudo de fotoestabilidade tem a finalidade de demonstrar que o produto não sofre alterações indesejadas na presença de luz. Também pode trazer informações sobre o grau de estabilidade do produto nessas condições, estabelecer graus de proteção e cuidados para garantir a qualidade do produto ao usuário.

A fotodegradação pode ocorrer por diversos mecanismos, alguns dos quais não dependem da quantidade de luz a que o sistema é exposto. Assim, pode-se inferir que algumas reações de fotodegradação ocorrem mesmo se a exposição for a uma pequena quantidade de luz.

A luz pode atuar apenas como agente promotor de uma reação, que continua a ocorrer mesmo depois de cessada a exposição. Isso ocorre, por exemplo, para o sulfato de quinino.

Se a luz pode funcionar como agente promotor de uma reação, a exposição do produto à luz já seria suficiente para iniciar uma degradação, que poderia continuar mesmo que o produto retornasse à sua proteção. Desta forma, o ideal seria que a fotoproteção se mantivesse até o mais próximo possível do uso do produto.

O uso de uma embalagem secundária fotoprotetora que não seja unitária inviabiliza os modelos do "Sistema de Distribuição de Medicamentos por Prescrição Individualizada" e o do "Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária" (que apresentam claramente os medicamentos em sua embalagem primária) ou, no mínimo, coloca em dúvida a real possibilidade de os hospitais respeitarem, na prática, essas instruções para os medicamentos.

Com a embalagem em caixa, as unidades de ampola podem ficar expostas à luz após o fracionamento hospitalar. Como verificou-se que o produto é fotossensível (com o teor reduzindo-se em cerca de 20% no teste de fotoestabilidade), configura-se risco de ineficácia do medicamento.

Dessa forma, não foram apresentadas pela empresa, nem são de conhecimento desta Gerência, bases científicas que permitam concluir que a fotoestabilidade na embalagem secundária, particularmente em apresentações múltiplas, é totalmente confiável; é necessário que a fotoestabilidade do produto seja assegurada preferencialmente pela embalagem primária; a recomendação de que o produto deve ser mantido na embalagem secundária até o uso, para apresentações com vários frascos no mesmo cartucho, parece não ser passível de ser seguida na prática pelos hospitais.

IV. DA DECISÃO DA GGREC

13. A GGREC decidiu por Conhecer e Negar Provimento ao Recurso de 1ª instância, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.

V. ALEGAÇÕES DA EMPRESA

14. A Recorrente iniciou sua manifestação em relação ao mérito, destacando que é uma das principais indústrias farmacêuticas da América Latina, com mais de 30 (trinta) anos de atuação, produzindo medicamentos de alta complexidade e hospitalares essenciais, voltados para a saúde humana.
15. E destacou que mesmo após a demonstração da segurança, eficácia e qualidade do produto em comento de forma robusta, inclusive após ter sido protocolizado os cumprimentos de Exigências nº 1084503/14-8 e nº 1969889/16-5, a petição de renovação do registro do medicamento similar DNAREN foi indeferida.
16. A Recorrente alegou ter sido surpreendida com o não provimento ao recurso administrativo (expediente nº 2653640/16-9) interposto contra a decisão de indeferimento da petição acima referida.
17. Ela frisou que o produto está sendo comercializado sem qualquer intercorrência negativa que desabone a sua indubitável segurança, eficácia e qualidade. Inclusive foram apresentados pedidos de renovação do registro posteriores ao protocolizado em 2012, além de recente aditamento ao recurso administrativo, sob o expediente no 3120768/20-5.
18. Especificamente quanto aos motivos de indeferimento da petição de renovação de registro do DNAREN, a Recorrente salientou que o referido produto é de uso exclusivo hospitalar, sendo administrado somente dentro de ambientes hospitalares controlados e, portanto, é evidente que este medicamento ficará sob os cuidados de um profissional farmacêutico que possui experiência e habilitação em Farmácia Hospitalar.
19. Nessa linha, ela ratificou o alegado na 1ª instância recursal: O "Guia Básico de Farmácia Hospitalar", emitido pelo Ministério da Saúde em 1994, a fim de corroborar a sua alegação de que é da responsabilidade do profissional farmacêutico habilitado em Farmácia Hospitalar de cada Unidade Hospitalar zelar pela garantia e manutenção da qualidade dos medicamentos, considerando, inclusive, características de fotosensibilidade dos medicamentos sensíveis à luz, incluindo o DNAREN.
20. Em complemento às questões relacionadas à fotoestabilidade do produto, a Recorrente

explicou que a solução injetável de diclofenaco sódico produto acabado possui recomendação de armazenamento, constando a ressalva "Protegida da luz".

21. Além do Parecer de Desenvolvimento que fez o levantamento bibliográfico, o estudo de fotoestabilidade na embalagem primária, tanto incolor ou âmbar, confirmaram a fotoinstabilidade do fármaco. Dessa maneira, os estudos de fotoestabilidade em embalagens primárias e secundária não podem ser considerados inválidos, afastando os motivos que indeferiram o pedido de revalidação do produto.
22. A Recorrente repisou as justificativas colacionadas em sede de aditamento (expediente nº 3120768/20-5), no qual encaminhou novo texto de bula e rotulagem, com acréscimo da frase "MANTER O PRODUTO DENTRO DA EMBALAGEM ORIGINAL ATÉ O MOMENTO DE SUA UTILIZAÇÃO", bem como informou ter enviado estudos do lote PR026/16, lote PR027/16 e lote PR0028/16 em embalagem secundária (caixa hospitalar) em embalagens primárias em vidro transparente e vidro âmbar, nos quais os resultados ficaram de acordo com a especificação.

VI. ANÁLISE

23. O argumento da Recorrente acerca da responsabilidade de profissionais qualificados no adequado armazenamento e manuseio do produto para assegurar sua qualidade não merece prosperar. Independentemente do nível de treinamento e conhecimento dos profissionais de saúde envolvidos na manipulação e dispensação do medicamento, foi confirmado através de estudos de fotoestabilidade que o medicamento é fotossensível, independente da embalagem primária utilizada.
24. A simples inserção da frase de alerta "MANTER O PRODUTO DENTRO DA EMBALAGEM ORIGINAL ATÉ O MOMENTO DE SUA UTILIZAÇÃO.", sugerida pela Recorrente em sede de aditamento, não é suficiente para afastar as não conformidades referentes às constatações relacionadas aos resultados de fotoestabilidade do produto.
25. A Resolução - RE nº 1/2005 previa a possibilidade dessa Agência Reguladora solicitar estudos adicionais para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos, dentre eles o de fotoestabilidade, o qual tem por objetivo demonstrar que o produto não sofre alterações indesejadas na presença de luz, trazendo, também, informações sobre o grau de estabilidade do produto nessas condições, estabelecendo graus de proteção e cuidados para garantia da eficácia do produto. Saliente-se que a faixa de especificação é estabelecida para teor de ativo no medicamento é entre 90% - 110%. De acordo com Resolução – RE nº 01/2005:

2.7. Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nestes casos sugerimos seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativos(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

26. Nesse sentido, esta Agência solicitou à Recorrente, em sede de exigência, que fosse enviado o estudo de fotoestabilidade. Ao analisar o cumprimento dessa exigência verificou-se que o produto DNAREN é fotossensível, vez que o resultado do teste de teor da amostra exposta na embalagem primária (ampola incolor) foi 82,0%.
27. Dessa forma, foi emitida nova exigência e, ao protocolar o respectivo cumprimento, a Recorrente encaminhou a avaliação do estudo de fotoestabilidade conduzido com três lotes nas embalagens primária e secundária do medicamento DNAREN, envasado em

ampolas de vidro âmbar, constatando-se os resultados do teste de determinação de teor das respectivas amostras expostas fora da especificação (90 - 110%), na embalagem primária: 81,5% (lote PR026/16), 81,6% (lote PR027/16) e 81,1% (lote PR0028/16).

28. O fato dos resultados do estudo de fotoestabilidade conduzidos em embalagem secundária (caixa de papelão) estarem em consonância com a especificação, só demonstram que o produto, ao ser retirado da embalagem secundária, não mantém suas características e é fotossensível, independente da embalagem primária utilizada.
29. Apenas o uso de uma embalagem secundária fotoprotetora não garante a proteção do produto, uma vez que estar-se diante de apresentações múltiplas com 5 e 50 ampolas, acondicionadas em uma caixa única de papelão. Não há segurança de que eventual exposição à luz não acarretará alterações no medicamento, principalmente quando realizado o processo de fracionamento.
30. O medicamento, portanto, não manteve sua especificação de teor mesmo adotando-se uma embalagem primária mais protetiva contra a luz, a saber, vidro âmbar.
31. As instruções sugeridas pela Recorrente em novo texto de bula e rotulagem, bem como a alegação acerca das responsabilidades do profissional farmacêutico habilitado em Farmácia Hospitalar, estabelecidas no "Guia Básico de Farmácia Hospitalar", não garantem a qualidade e eficácia do medicamento DNAREN, notadamente fotossensível.
32. Ainda, em aditamento, a Recorrente apresentou um estudo de estabilidade realizando aberturas sucessivas da embalagem secundária e retirada das amostras. Os resultados de testes de descrição e teor se mantiveram dentro das especificações.
33. No entanto, tal tipo de estudo não permite concluir que o produto mantém sua fotoestabilidade durante seu prazo de validade, levando-se em consideração os aspectos já debatidos acerca dos resultados obtidos em estudos realizados de acordo com a legislação. Como o produto não apresenta proteção adicional em sua embalagem primária, é comprovadamente fotossensível e sua embalagem secundária acondiciona múltiplas unidades do produto, não há como garantir que o produto mantenha suas características de qualidade dentro das especificações durante o uso após retirado da embalagem secundária e exposto à luz.
34. Apenas para fins de debate, cabe destacar que a evolução do arcabouço regulatório apresenta previsão legal para a condição do medicamento aqui debatida, não sendo permitido, atualmente, que medicamentos fotossensíveis sejam disponibilizados sem uma proteção adicional por unidade do produto, diferente do produto em tela, que apresenta proteção do conjunto de todas as unidades por uma única embalagem secundária.
35. De acordo com Resolução – RE nº 318/2019, atualmente vigente, que estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos e dá outras providências:

Art. 101. Somente no caso de não ser possível obter resultados dentro das especificações do teste de que trata o art. 100 desta Resolução, e quando comprovada tecnicamente a impossibilidade de utilizar Embalagem Primária com maior grau de fotoproteção, novo Estudo de Fotoestabilidade do produto poderá ser realizado em sua Embalagem Primária adicionada de outra proteção, que pode ser a Embalagem Secundária ou um Envoltório Intermediário.

§1º Se não houver resultado fora da especificação, o medicamento será considerado fotoestável desde que mantido em sua Embalagem Secundária.

§2º Caso a proteção adicional seja a Embalagem Secundária, somente serão permitidas apresentações com 1 (uma) unidade por Embalagem Secundária.

(Destaque do Relator)

VII. CONCLUSÃO DO RELATOR

36. Considerando os aspectos relatados, VOTO por CONHECER e NEGAR PROVIMENTO ao recurso, mantendo-se o indeferimento proferido pela área técnica.



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Barra Torres, Diretor-Presidente**, em 27/10/2021, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1648198** e o código CRC **5659B1DD**.

Referência: Processo nº 25351.923626/2021-70

SEI nº 1648198