

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
CÂMPUS TOLEDO
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISE INSTRUMENTAL

THAIS MARIA DA FONSECA PLETISKAITZ

**FAIXA DE DEGRADAÇÃO FORÇADA REQUERIDA PELA AGÊNCIA
NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA PARA FÁRMACOS E AS
PRINCIPAIS TÉCNICAS ENVOLVIDAS NA IDENTIFICAÇÃO DE
PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO**

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO

TOLEDO
2019

THAIS MARIA DA FONSECA PLETISKAITZ

**FAIXA DE DEGRADAÇÃO FORÇADA REQUERIDA PELA AGÊNCIA
NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA PARA FÁRMACOS E AS
PRINCIPAIS TÉCNICAS ENVOLVIDAS NA IDENTIFICAÇÃO DE
PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO**

Monografia de Especialização, apresentada ao Curso de Especialização em Análise Instrumental da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Câmpus Toledo, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análise Instrumental.

Orientador: Prof. Dr. Renato Eising
Coorientador: Dr. Pedro Santos Mello de Oliveira

TOLEDO
2019

TERMO DE APROVAÇÃO

FAIXA DE DEGRADAÇÃO FORÇADA REQUERIDA PELA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA PARA FÁRMACOS E AS PRINCIPAIS TÉCNICAS ENVOLVIDAS NA IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Por

THAIS MARIA DA FONSECA PLETISKAITZ

Esse trabalho de conclusão de curso foi apresentado no dia 06 de junho de dois mil e dezenove, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Análise Orgânica, no Curso de Especialização em Análise Orgânica, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Câmpus Toledo. *A candidata foi arguida* pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo relacionados.

Após deliberação, a banca Examinadora considerou o ***trabalho Aprovado***.

Prof. Dr. Renato Eising (Orientador)

Prof. Dr. Pedro Santos Mello de Oliveira (Coorientador)

Profa. Dra. Viviane Lobo (Membro – UTFPR)

Prof. Dr. Thiago Cintra Maniglia (Membro – UTFPR)

****A versão assinada encontra-se arquivada na Coordenação da Especialização***

RESUMO

PLETSKAITZ, Thais. **Faixa de degradação forçada requerida pela agência nacional de vigilância sanitária para fármacos e as principais técnicas envolvidas na identificação de produtos de degradação.** 2019. 242 f. Monografia (Especialização) - Análise Instrumental. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Toledo, 2019.

O estudo de degradação forçada (EDF) é uma ferramenta para se desenvolver métodos indicativos de estabilidade e, desse modo, permitir que os produtos de degradação e outras impurezas sejam monitoradas nos estudos de estabilidade a fim de assegurar a qualidade do medicamento. Contudo, a ausência de diretrizes claras sobre quais condições e por quanto tempo deve-se submeter uma substância à degradação, pode acarretar em solicitações infundadas de incremento de condições de estresse apenas para atendimento de requisitos regulatórios. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi verificar se os atuais requisitos regulatórios para a faixa de degradação forçada e a identificação de impurezas estão em conformidade com a legislação brasileira. Para tanto, foram avaliados todos os Pareceres Público de Avaliação do Medicamento (PPAM) de reprovação disponíveis no *site* da ANVISA e verificado quais destes PPAM estavam relacionados ao não cumprimento dos Art 6º e 9º da RDC 53/2015. A análise retrospectiva dos pareceres de indeferimento revelou que 12% do PPAM relacionados a medicamentos novos não atenderam à RDC nº 53/2015, enquanto que 27% estavam relacionados a medicamentos genéricos. Dos medicamentos que descumpriram o art. 6º da RDC 53/2015, em apenas um foi possível concluir que a solicitação da ANVISA, em submeter o medicamento e o IFA a condições mais agressivas de estresse, estava em conformidade com a literatura. Por fim, foi verificado que as técnicas cromatográficas e espectroscópicas são as mais utilizadas para a identificação de impurezas de degradação em substâncias medicamentosas.

Palavras-chave: Estudo de degradação forçada. Produto de degradação. Identificação de impurezas. Requisitos regulatórios.

ABSTRACT

PLETSKAITZ, Thais. **Forced degradation range required by the national sanitary surveillance agency for drugs and the main techniques involved in the identification of degradation products.** 2019. 242 p. Monograph (Specialization) - Instrumental Analysis. Federal Technological University of Paraná. Toledo, 2019.

The Forced Degradation Study (EDF) is a tool for developing stability-indicating methods and thereby allowing degradation products and other impurities to be monitored along the stability studies to ensure the quality of the drug. However, the absence of clear guidelines on what conditions and for how long a substance must undergo degradation can lead to unfounded demands for increased stress conditions only to meet regulatory requirements. Thus, the objective of this work was to verify if the current regulatory requirements for the forced degradation range and the identification of impurities are in compliance with the Brazilian legislation. To do so, all the Public Assessment of Medication (PPAM) of disapproval available on ANVISA's website were evaluated and verified which of these PPAMs were related to non-compliance with Articles 6 and 9 of the RDC 53/2015. The retrospective analysis of rejection opinions revealed that 12% of PPAM related to new drugs did not comply with RDC No. 53/2015, while 27% were related to generic drugs. Of the drugs that did not comply with art. 6 of RDC 53/2015, in only one it was possible to conclude that ANVISA's request to submit the drug and the IFA to more aggressive stress conditions was in accordance with the literature. Finally, it was verified that the chromatographic and spectroscopic techniques are the most used for the identification of impurities of degradation in drug substances.

Keywords: Forced degradation study. Degradation product. Identification of impurities. Regulatory requirements.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pareceres de indeferimento disponíveis no site da ANVISA.....	19
Figura 2 – Quantidade de pareceres de indeferimento de acordo com a categoria de medicamento.....	20
Figura 3 - Estrutura química do cloridrato de metilfenidato	25
Figura 4 - Mecanismo sucinto de hidrólise de ésteres.....	29
Figura 5 - Fluxograma para identificação de impurezas desconhecidas em IFAs....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Condições de estresse definidas pelo IT 01/2008 para estudo de degradação forçada	9
Tabela 2 - Condições típicas de estresse em estudo de estabilidade de pré-formulação	10
Tabela 3 - Metodologias para estudo de degradação forçada	11
Tabela 4 - Pareceres de reprovação obtidos no site da ANVISA por categoria de medicamento.....	20
Tabela 5 - Produtos os quais os estudos de degradação forçada não atenderam ao Art. 6º da RDC 53/2015.....	21
Tabela 6 - Medicamentos em que os parâmetros de identificação de produtos de degradação não foram atendidos segundo o Art. 9º da RDC 53/2015.....	21
Tabela 7 - Resumo dos resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato no produto acabado	26
Tabela 8 - Resumo dos resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato matéria prima	26
Tabela 9 - Resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato no produto acabado	27
Tabela 10 - Grupos funcionais suscetíveis à hidrólise	28
Tabela 11 - Relação entre dose máxima diária do fármaco e limites dos produtos de degradação para notificação, identificação e qualificação na ANVISA	33

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
CEC	ELECTROCROMATOGRAFIA CAPILAR
DOU	DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO
EC	ELETROFORESE CAPILAR
EDF	ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA
GC	CROMATOGRAFIA GASOSA
GC-FID	CROMATOGRAFIA GASOSA COM DETECTOR POR IONIZAÇÃO DE CHAMA
GC-IR	CROMATOGRAFIA GASOSA COM INFRAVERMELHO
GC-MS	CROMATOGRAFIA GASOSA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS
HPLC	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA
HPLC -DAD	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA COM DETECTOR DE ARRANJO DE DIODOS
HPLC-CE	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA COM ELETROFORESE CAPILAR
HPLC-MS	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS
HPTLC	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA DE ALTA EFICIÊNCIA
ICH	CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DE HARMONIZAÇÃO OU <i>INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION</i>
IFA	INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS
IR	INFRAVERMELHO
IT	INFORME TÉCNICO
LC	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA
LC-MS	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS
LC-MS/MS	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL

LC-MS-NMR	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS ACOPLADA À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
LC-NMR	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ACOPLADA À RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
MS	ESPECTROMETRIA DE MASSAS
NMR	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
PPAM	PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO
RDC	RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA
RE	RESOLUÇÃO
SFC	CROMATOGRAFIA EM FLUIDO SUPERCRÍTICO
SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
TDAH	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE
TLC	CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA
TRR	TEMPO DE RETENÇÃO RELATIVO
UV	ULTRAVIOLETA

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	OBJETIVOS	4
1.1.1	Objetivo Geral	4
1.1.2	Objetivo Específicos	4
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	6
3.	METODOLOGIA	18
4.	RESULTADOS	19
5.	DISCUSSÃO	22
5.1	ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA	22
5.1.1	Requisitos regulatórios	30
5.2	IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO	32
6.	CONCLUSÃO	37
7.	REFERÊNCIAS	38
8.	ANEXOS	42
	Anexo A - PPAM de reprovação de medicamentos novos avaliados após a vigência da RDC 53/2015	42
	Anexo B - PPAM de reprovação de medicamentos genéricos avaliados antes a vigência da RDC 53/2015	43
	Anexo C - PPAM de reprovação de medicamentos genéricos avaliados após a vigência da RDC 53/2015	44
	Anexo D – PPAM de reprovação de medicamentos similares avaliados antes a vigência da RDC 53/2015	45

1. INTRODUÇÃO

O teste de estresse, ou também referenciado como estudo de degradação forçada (EDF), desempenha um papel importante no processo de desenvolvimento de fármacos ao proporcionar uma compreensão da química de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e de medicamentos, sendo uma ferramenta útil na previsão da estabilidade intrínseca da molécula e no desenvolvimento de métodos analíticos indicativos de estabilidade (ALSANTE *et al.*, 2014).

Durante a degradação forçada, o fármaco ou medicamento é exposto a diferentes condições de estresse, sendo estas mais severas que as condições previstas durante o estudo de estabilidade acelerada, o que pode resultar em produtos de degradação mais relevantes, conforme previsto pelo Q1A(R2) (ICH, 2003).

Atualmente, existem vários guias fornecendo recomendações e orientações sobre os estudos de degradação forçada, mas nenhum desses guias fornecem instruções ou definições detalhadas, levando em consideração os aspectos individuais da substância a ser degradada e as condições exatas ou tempos de exposição nas quais o fármaco alvo de estudo deve ser submetido durante o estudo de degradação. Tal fato leva a incertezas e discordâncias entre as indústrias farmacêuticas, resultando em diferentes abordagens na condução de EDF.

De modo a normatizar tais estudos no Brasil, em 2013, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013 que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (BRASIL, 2013). Antes de entrar em vigor, a ANVISA revogou esta resolução e publicou uma versão atualizada, a RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015¹ (BRASIL, 2015a).

A RDC 53/2015 inclui padrões atualizados sobre diferentes aspectos e tópicos de degradação forçada que as empresas farmacêuticas devem cumprir. Para todos os registros, todas as novas inclusões de nova concentração ou nova forma farmacêutica, a nova resolução tornou-se vigente em 23 de dezembro de 2015.

¹ Publicada em DOU nº 233, de 7 de dezembro de 2015 e Republicada em DOU nº 234, de 8 de dezembro de 2015.

De acordo com o Art. 6º da RDC 53/2015, os estudos de degradação forçada devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação. Ainda, no § 1º do artigo supracitado, os testes devem promover uma degradação superior a 10% (dez por cento) e inferior àquela que levaria à degradação completa da amostra, comprometendo o teste. Em casos que a degradação seja inferior a 10% (dez por cento), a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada, conforme consta no § 2º do Art. 6º da RDC 53/2015 (BRASIL, 2015a).

Ocorre que a questão de quanto de degradação é suficiente para atingir os objetivos dos estudos de estresse é amplamente discutida, especialmente no que diz respeito à terapêutica convencional. Se a condição de estresse for muito intensa, produtos de degradação irreais podem ser observados. Assim, as condições reais precisam ser escolhidas cuidadosamente, para que a quantidade de degradação da substância produzida durante a degradação forçada não seja nem excessiva nem mínima.

Além disso, alguns experimentos de degradação forçada não necessariamente resultam na decomposição do produto. O estudo pode ser interrompido se nenhuma degradação for observada, mesmo após o IFA ter sido exposto a um estresse que exceda as condições do protocolo de estabilidade acelerada (ICH, 2003).

Tendo em vista que a ANVISA solicita um grau de degradação acima de 10% para medicamentos com substâncias ativas sintéticas ou semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, não está claro qual é a faixa de degradação prevista para os insumos farmacêuticos ativos.

Além disso, também existem muitas dúvidas se a apresentação de uma justificativa baseada na literatura ou nas características do IFA confirmando que a substância em questão é estável e, que mesmo sob condições extremas de estresse, não há formação de produtos de degradação, seria aceitável pela Agência Reguladora.

A RDC 53/2015 também traz outra questão, a necessidade de notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento, conforme disposto no Art. 9º (BRASIL, 2015a). Porém

esta resolução não estabelece as técnicas instrumentais que devem ser utilizadas para o cumprimento da legislação.

Um método indicativo de estabilidade para produtos de degradação deve ser capaz de detectar e quantificar todas as impurezas produzidas durante um estudo de estabilidade. A identificação e caracterização do produto de degradação deve ser realizada com base nos resultados de estabilidade conforme os requisitos estabelecidos na RDC 53/2015 (BRASIL, 2015a).

Os métodos convencionais (por exemplo, cromatografia em coluna) ou técnicas combinadas por exemplo, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de Massas (LC-MS), cromatografia líquida acoplada à ressonância magnética nuclear (LC-NMR) podem ser utilizados na identificação e caracterização dos produtos de degradação. O uso dessas técnicas é capaz de fornecer uma melhor percepção da estrutura das impurezas e o controle de tais impurezas com limites mais rígidos, principalmente no tange as impurezas genotóxicas (HOTHA *et al.*, 2013).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Determinar o impacto que os estudos de degradação forçada representam na reprovação de novos registros de medicamentos pela ANVISA.

1.1.2 Objetivo Específicos

a. Realizar levantamento sobre os registros de medicamentos os quais foram indeferidos por causa do estudo de degradação de insumos farmacêuticos ativos e de medicamentos, em especial à promoção de uma degradação inferior a 10%.

b. Verificar se seria possível demonstrar com dados de literatura se algum produto indeferido é estável e, se mesmo sob condições extremas de estresse, não há formação de produtos de degradação.

c. Verificar quantos dos pareceres de indeferimentos também estão relacionados à notificação ou identificação dos produtos de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento.

d. Verificar em dados de literatura quais são as principais técnicas instrumentais envolvidas para a identificação dos produtos de degradação em substâncias medicamentosas.

1.2 JUSTIFICATIVA

Considerando que mudanças ao longo da estabilidade do medicamento ou do IFA podem resultar na formação de produtos de degradação tóxicos ou promover redução do ativo, afetando a sua pureza, potência e segurança, é primordial conhecer o comportamento de uma substância sob diferentes condições ambientais.

Além disso, a ausência de diretrizes claras sobre quais condições e por quanto tempo deve-se submeter uma substância à degradação, pode acarretar em solicitações infundadas de incremento de condições de estresse apenas para atendimento de requisitos regulatórios.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A degradação forçada ou também denominado teste de estresse é o processo de submeter uma substância e/ou medicamento a condições químicas e ambientais severas com a finalidade de determinar os níveis de degradação do produto (BHAMARE *et al.*, 2016).

Embora o conceito de degradação forçada não seja novo para as indústrias farmacêuticas, o procedimento não foi claramente definido até a Conferência Internacional de Harmonização (ICH) que forneceu uma definição nos guias sobre estabilidade (ALSANTE; MARTIN; BAERTSCHI, 2003).

De acordo com as diretrizes do ICH, o teste de estresse é projetado para ajudar a determinar a estabilidade intrínseca de uma molécula, estabelecendo os caminhos de degradação, com o objetivo de identificar os prováveis produtos de degradação e validar o poder indicativo de estabilidade dos métodos analíticos utilizados (ICH, 2003).

Além do desenvolvimento de métodos analíticos, as informações obtidas a partir de um estudo de degradação forçada podem ser utilizadas em várias outras áreas de desenvolvimento, como condições de desenvolvimento e armazenamento de formulação, processo de fabricação, segurança toxicológica, identificação de possíveis degradantes genotóxicos, identificação de potenciais metabólitos e descoberta de novos IFA(s) (SHINDE *et al.*, 2013).

Dados confiáveis de testes de estabilidade química podem mostrar como um medicamento muda ao longo do tempo com a influência de fatores ambientais. A estabilidade de medicamento ou de fármaco é um parâmetro crítico, que pode afetar a sua pureza, potência e segurança. Alterações na estabilidade do fármaco podem comprometer a segurança do paciente pela formação de um ou mais produtos de degradação tóxicos ou fornecer uma dose menor do que a esperada sendo, portanto, essencial conhecer o perfil de pureza e o comportamento da substância medicamentosa sob várias condições ambientais.

De acordo com Shinde *et al.* (2013), os estudos de degradação forçada são utilizados para múltiplos propósitos, incluindo demonstração da seletividade dos métodos de separação, obtenção de conhecimento sobre as vias de degradação e

discernimento de produtos de degradação em formulações relacionadas a substâncias medicamentosas *versus* àquelas relacionadas a outros ingredientes de uma formulação.

De forma geral, as empresas farmacêuticas realizam os estudos de degradação forçada durante a pré-formulação para: (1) entender os caminhos de degradação e questões relacionadas à estabilidade do IFA e do medicamento; (2) prever a estabilidade do IFA antes que os dados de estabilidade em tempo real estejam disponíveis; (3) o desenvolvimento e validação de metodologia analítica indicativa de estabilidade; (4) a determinação das vias de degradação de matérias-primas ativas e medicamentos; (5) o discernimento de produtos de degradação em formulações relacionadas a substâncias medicamentosas *versus* àquelas relacionadas a substâncias não-medicamentosas como por exemplo, excipientes; (6) a elucidação da estrutura de produtos de degradação; (7) a determinação da estabilidade intrínseca do IFA; (8) ajudar a identificar reações que causam degradação de produtos farmacêuticos; (9) gerar um perfil de degradação que simule o que seria observado em um estudo de estabilidade sob condições determinadas pelo ICH ou outras regulamentações; (10) gerar uma formulação mais estável; (11) identificar impurezas relacionadas às substâncias e excipientes; (12) entender as propriedades químicas do IFA; e (13) a seleção de condições de armazenamento e embalagem (SHINDE *et al.*, 2013; VINUSHA *et al.*, 2013; KLICK *et al.*, 2005).

Ainda que o trabalho de pré-formulação seja parte do desenvolvimento de fármacos na fase inicial, o estudo de degradação forçada frequentemente é repetido quando os processos de fabricação, a composição do produto e os procedimentos analíticos são alterados (ALSANTE; MARTIN; BAERTSCHI, 2003). Os resultados obtidos devem ser incluídos no dossiê de solicitação de registro de um medicamento e submetido às autoridades reguladoras.

Embora as instruções normativas e guias existentes definam o conceito de teste de estresse e enfatizam a importância da condução dos estudos de degradação forçada, a maioria dessas diretrizes não fornecem informações detalhadas sobre como conduzir estudos de degradação forçada e sim, apenas informações gerais e limitadas sobre as condições experimentais de estresse (BRASIL, 2015a; FDA, 2014; ICH, 2003; BRASIL, 2003).

As diretrizes, por exemplo, não fornecem informações e/ou recomendações sobre as condições de estresse, apenas recomendam que os estudos de degradação forçada devem ser executados sob condições como temperatura, umidade, luz, oxidação, e a suscetibilidade à hidrólise em ampla faixa de pH, devem ser incluídos, conforme as diretrizes do ICH Q1A(R2) (ICH, 2003).

Para os processos de solicitação de registro de medicamentos submetidos à ANVISA, a pesquisa de produtos de degradação está prevista desde a publicação da Resolução – RE nº 560, de 2 de abril de 2002², o primeiro guia para a realização dos testes de estabilidade onde já era obrigatória a quantificação dos produtos de degradação através de metodologia adequada e validada (BRASIL, 2002).

Neste sentido, com a publicação da resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003, foi estabelecido que para a comprovação da seletividade de métodos quantitativos, deve-se comparar os resultados dos testes das amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. Ainda é determinado que estas comparações devem incluir amostras armazenadas sob condições de estresse como por ex. luz, calor umidade, hidrólise ácida/básica, oxidação (BRASIL, 2003).

Em 2005, foi publicada a resolução – RE nº 1 de 29 de julho de 2005 determinando a necessidade da execução de análises de produtos de degradação nos tempos estipulados para estudo de estabilidade acelerado e de longa duração em medicamentos, assim como a apresentação de quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente ou, quando aplicável, a apresentação de justificativa técnica de ausência (BRASIL, 2005). Ao não se apresentar estes dados, os registros estariam sujeitos a notificações de exigências técnicas emitidas pela ANVISA ou poderiam até mesmo ser indeferidos.

Seguindo o panorama mundial, em 2008, foi publicado o Informe Técnico - IT nº 01, de 15 de julho de 2008, reafirmando a importância da identificação e quantificação de impurezas nos estudos de estabilidade e durante avaliação de métodos analíticos (BRASIL, 2008).

² Revogada pela Resolução – RE nº 398, de 12 de novembro de 2004.

O IT 01/2008 sugeriu diretrizes e especificações (Tabela 1) para condução dos estudos de degradação forçada com a finalidade de cumprir com as condições da legislação vigente à época e introduziu limites de impureza de qualificação, identificação e notificação. Porém, o informe não possuía caráter normativo, sendo que os limites foram regulamentados em 2013 e se tornaram vigentes somente ao final de 2015 para novas solicitações de registro (BRASIL, 2013, 2015a).

Tabela 1 - Condições de estresse definidas pelo IT 01/2008 para estudo de degradação forçada

Fator de estresse	Condição
Solução Ácida	0,1 mol/L HCl
Solução Básica	0,1 mol/L NaOH
Solução Oxidativa	3% H ₂ O ₂
Fotólise	UV-B fluorescente
Temperatura	60°C
Umidade	75% de umidade relativa ou mais
Íons metálicos (opcional)	Fe ²⁺ ou Cu ²⁺ 0,05 mol/L

Fonte: Brasil, 2008.

Exemplos de condições típicas de estresse também são fornecidos na Série de Relatórios Técnicos da Organização Mundial da Saúde (OMS), nº 953, Anexo 2, Seção 2.1.2: "A typical set of studies of the degradation paths of an active pharmaceutical ingredient" e no Relatório Técnico da OMS Série, nº 929, Anexo 5. Para promover a degradação de um IFA, este deve ser submetido às condições apresentadas na Tabela 2, já para drogas bem estabelecidas, pode-se adotar informações de condições de estresse disponíveis na literatura (WHO TECHNICAL REPORT SERIES, 2005).

Deste modo, as práticas que as indústrias farmacêuticas adotam para realizar os estudos de degradação forçada podem variar tremendamente e, portanto, ter um efeito significativo sobre a qualidade dos estudos enviados à ANVISA, ocasionando a solicitação de informações complementares ou esclarecimentos sobre a documentação enviada por meio de exigência pela agência reguladora.

Tabela 2 - Condições típicas de estresse em estudo de estabilidade de pré-formulação

Fator de estresse	Condições	Tempo
Calor	60°C	1 – 10 dias
Umidade	75% de umidade relativa ou mais	1 – 10 dias
Ácido	Ácido clorídrico a 0,1 mol/L	1 – 10 dias
Básico	Hidróxido de sódio a 0,1 mol/L	1 – 10 dias
Oxidação	Peróxido de hidrogênio a 3%	1 – 3 horas
Fotólise	Lâmpada fluorescente de iodetos metálicos, mercúrio, xénon ou ultravioleta-B	1 – 10 dias
Íons metálicos (opcional)	Fe ²⁺ ou Cu ²⁺ 0,05 mol/L	1 – 10 dias

Fonte: Adaptado de WHO, 2005.

Na Tabela 3, estão compiladas as informações de guias, artigos e outras obras, nas quais existem recomendações sobre a condução do estudo de degradação forçada.

Tabela 3 - Metodologias para estudo de degradação forçada

TIPO DE DEGRADAÇÃO	RECOMENDAÇÕES	REFERÊNCIA
Hidrólise ácida	Utilizar solução de HCl ou H ₂ SO ₄ em concentração 0,1 a 1,0 mol/L	(ALSANTE <i>et al.</i> , 2007)
	Utilizar solução de HCl 0,1 N acima de 70°C durante 1 a 7 dias	(BAERTSCHI, 2005)
	Solução do fármaco em HCl 0,1 a 1,0 mol/L à temperatura ambiente ou superior	(SEHRAWAT; MAITHANI; SINGH, 2010)
	Hidrólise em solução ou suspensão em uma larga faixa de pH	(ICH, 2003)
Hidrólise alcalina	Hidrólise em solução ou suspensão em uma larga faixa de pH	(ICH, 2003)
	Utilizar solução de NaOH, LiOH ou KOH em concentração 0,1 a 1,0 mol/L	(ALSANTE <i>et al.</i> , 2007)
	Utilizar solução de NaOH 0,1 mol/L e em tampão de pH 8,0 acima de 70°C durante 1 a 7 dias	(BAERTSCHI, 2005)
	Solução do fármaco em NaOH 0,1 a 1,0 mol/L à temperatura ambiente ou maior	(SEHRAWAT; MAITHANI; SINGH, 2010)
Oxidativa	Deve-se incluir avaliação em meio oxidativo, sem citar o procedimento	(ICH, 2003)
	Pode ser conduzido em atmosfera de O ₂ ou na presença de peróxidos	(ALSANTE <i>et al.</i> , 2007)
	Utilizar solução de H ₂ O ₂ em temperatura ambiente no escuro durante 1 a 7 dias	(BAERTSCHI, 2005)
	0,3% a 3% de H ₂ O ₂ a temperatura ambiente por algumas horas por 7 dias protegido da luz	(SEHRAWAT; MAITHANI; SINGH, 2010)

Tabela 3 - Metodologias para estudo de degradação forçada (continuação)

TIPO DE DEGRADAÇÃO	RECOMENDAÇÕES	REFERÊNCIA
	Incrementar 10°C ao estudo de estabilidade acelerada	(ICH, 2003)
Térmica	Sólido: 50°C ou mais e umidade maior que 75%. Utilizar equação de Arrhenius para determinar a temperatura e duração adequadas para a substância	(ALSANTE et al., 2007)
	Sólido: Verificar a energia de ativação necessária para conduzir um estudo com incremento de temperatura que represente um ensaio relativo ao estudo acelerado	(REYNOLDS et al., 2002)
	Sólido: Expor a 70°C durante uma semana Solução aquosa: Acima de 70°C durante 1 a 7 dias	(BAERTSCHI, 2005)
	70°C e umidade 75% por mais de 2 semanas	(SEHRAWAT; MAITHANI; SINGH, 2010)
Fotolítica	Expor as amostras a não menos que 1,2 milhões de lux/h e uma energia ultravioleta integrada de 200 W h m ²	(ICH, 2003)
	Utilizar 2 vezes o recomendado pelo guia ICH Q1B	(ALSANTE et al., 2007)
	Expor a amostra sólida 2 a 3 vezes mais que o recomendado pelo ICH	(BAERTSCHI, 2005)

Além das condições de degradação forçada previstas em norma, a ANVISA também estabelece um grau de degradação acima de 10% em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas e, caso a degradação seja inferior a este valor, a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada (BRASIL, 2015a). Já para insumos farmacêuticos ativos, não há uma norma específica determinando o grau de degradação, nem mesmo no ICH.

Ocorre que a grande questão de quanta degradação é suficiente para atingir os objetivos dos estudos de estresse é amplamente discutida entre os pesquisadores do ramo farmacêutico (ALSANTE; MARTIN; BAERTSCHI, 2003). Caso seja aplicado muito estresse sobre uma amostra, isso pode ocasionar formação de degradantes secundários que não seriam vistos em estudos de estabilidade e o método analítico resultante pode ser inadequado para detectar produtos de degradação reais formados durante o teste de estabilidade e/ou ao longo da vida útil do produto, enquanto que condições brandas de estresse podem não servir ao propósito do estudo de degradação. Assim, as condições adotadas no estudo de degradação forçada precisam ser escolhidas cuidadosamente, para que a quantidade de degradação da substância produzida durante o teste de estresse seja preditiva, a fim de desenvolver um método adequado para determinação de produtos relevantes (MAHESWARAN, 2012).

Vários estudos relatam que a degradação de substâncias medicamentosas pode variar entre 5% e 20%, sendo esta faixa aceita como razoável para validações de ensaios cromatográficos (ALSANTE; MARTIN; BAERTSCHI, 2003; BLESSY et al., 2014; CARR; WAHLICH, 1990; KLICK *et al.*, 2005). Alguns pesquisadores concordam que para pequenas moléculas farmacêuticas uma degradação de aproximadamente 10% é ideal para uso em validação analítica (JENKE, 1996; MAHESWARAN, 2012). A OMS, recomenda um intervalo mais amplo, entre 10 a 30%, para que alguma degradação ocorra, mas esta não deve ser o suficiente para gerar produtos secundários, visto que condições de estresse mais extremas frequentemente fornecem dados aberrantes (WHO TECHNICAL REPORT SERIES, 2005).

Por outro lado, estudos de degradação forçada não necessariamente resultam em decomposição do produto. O estudo pode ser interrompido sem que seja observada a formação de produtos de degradação mesmo após o IFA ou

medicamento ter sido exposto a um estresse que exceda as condições do protocolo de estabilidade acelerada, em razão de alguns produtos serem muito estáveis e não degradarem facilmente.

Neste caso, não existem informações disponíveis na literatura demonstrando se a apresentação de uma justificativa técnica à ANVISA, confirmando que o produto em questão é estável e não forma produtos de degradação sob condições extremas de estresse, seria aceita ou esta justificativa deve estar acompanhada de alguns testes adicionais ratificando que o produto em questão se comporta conforme relatado na literatura.

Além do grau de degradação previsto em norma, a ANVISA também estabelece a necessidade de identificação dos produtos de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento, conforme disposto no Art. 9º da RDC 53/2015. A Agência regulatória entende que um método indicativo de estabilidade para produtos de degradação deve ser capaz de detectar e quantificar todas as impurezas produzidas ao longo do estudo de estabilidade (BRASIL, 2015a).

A identificação de impurezas é uma atividade analítica que visa elucidar as estruturas químicas e os possíveis mecanismos de formação de impurezas desconhecidas observadas durante as diversas fases do processo de desenvolvimento de fármacos. Assim, devido à complexidade das amostras farmacêuticas e da concentração das impurezas que precisam ser identificadas, pode-se empregar vários métodos para isolar e caracterizar impurezas.

As impurezas podem ser identificadas predominantemente pelos seguintes métodos: (a) Método padrão de referência; (b) Métodos espectroscópicos; (c) Método de separação; (d) Métodos de Isolamento e; (e) Método de caracterização (MISRA; THAKUR; MAHATA, 2015).

(a) Método padrão de referência

A situação mais simples para a identificação de impurezas é quando o padrão da impureza, seja ele farmacopeico ou caracterizado, está disponível. Esta situação é mais comum durante o processo de desenvolvimento, em que materiais de partida, reagentes, intermediários ou subprodutos esperados estão presentes como

impurezas, quer em intermediários ou no produto final. Caso seja identificada que a impureza observada possui o mesmo tempo de retenção e o mesmo espectro de ultravioleta do padrão, pode-se identificar a impureza desconhecida (BRASIL, 2017; QIU; NORWOOD, 2007).

(b) Métodos espectroscópicos

Os métodos espectroscópicos como: Ultravioleta (UV), Infravermelho (IR), Espectrometria de Massas (MS), Ressonância Magnética Nuclear (NMR) e Raman estão sendo rotineiramente usados para caracterizar as impurezas (BARI *et al.*, 2007).

(c) Métodos de separação

A eletroforese capilar (EC), separações quirais, cromatografia gasosa (GC), Cromatografia de Fluido Supercrítico (SFC), Cromatografia em Camada Delgada (TLC), Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência (HPTLC), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) são regularmente utilizados para separação de impurezas e produtos de degradação (PRAJAPATI; AGRAWAL, 2014; AYRE *et al.*, 2011; BARI *et al.*, 2007; QIU; NORWOOD, 2007).

(d) Métodos de isolamento

As técnicas de extração são usadas algumas vezes para isolamento de impurezas, com base na diferença na solubilidade da impureza e na substância da droga em vários solventes. É possível extrair impurezas seletivamente com base na acidez, basicidade ou neutralidade de impurezas em questão (AYRE *et al.*, 2011).

O procedimento de extração geralmente envolve extração líquido-líquido, em que uma fase é aquosa, enquanto a outra é fase orgânica não polar. Por ajuste apropriado do pH da fase aquosa pode-se extrair impurezas ácidas, básicas ou neutras. A técnica funciona bem quando algumas impurezas estão presentes e sua polaridade ou pKa de impurezas é suficientemente diferente do IFA (AYRE *et al.*, 2011).

Geralmente, as técnicas cromatográficas e não cromatográficas são utilizadas para o isolamento de impurezas antes de sua caracterização, sendo que podem ser utilizados para isolamento de impurezas os seguintes métodos: Métodos de extração em fase sólida; Métodos de extração líquido-líquido; Métodos acelerados de extração de solventes; Extração de fluido supercrítico; Cromatografia em coluna; Cromatografia Flash; TLC; GC; HPLC; HPTLC; CE e SFC (PRAJAPATI; AGRAWAL, 2014; BARI *et al.*, 2007).

(e) Métodos de caracterização

Instrumentação altamente sofisticada, como MS acoplada a um GC ou HPLC, são ferramentas inevitáveis na identificação de impurezas. Para caracterização de impurezas, diferentes técnicas são utilizadas; tais como NMR e MS.

Se a utilização de um método único falhar em fornecer a seletividade necessária, o acoplamento ortogonal de técnicas cromatográficas tais como HPLC-TLC e HPLC-CE, ou acoplamento de separações cromatográficas com métodos espectroscópicos, também chamado de técnicas hifenizadas.

As técnicas hifenizadas são a primeira linha de escolha na determinação de impurezas. As várias técnicas hifenizadas utilizadas para caracterização de impurezas são LC-MS, LC-NMR, LC-MS-NMR, LC-MS/MS, GC-IR e GC-MS, sendo que as duas técnicas hifenizadas mais comumente utilizadas para o perfilamento de impurezas são LC-MS e LC-MS-NMR (PAN; LIU; MOTTO, 2011).

A determinação da estrutura de impurezas pode ser realizada em tempo real durante a separação cromatográfica e o isolamento e a caracterização são realizados em uma única etapa. O uso de técnicas hifenizadas para determinação de impurezas está em ascensão devido à fácil disponibilidade de instrumentação de bancada e suas vantagens distintas como versatilidade, sensibilidade e rápida determinação quantitativa seletiva de composto alvo mesmo em misturas. A única limitação das técnicas hifenizadas é o alto custo da instrumentação (PRAJAPATI; AGRAWAL, 2014; AYRE *et al.*, 2011; BARI *et al.*, 2007).

Carmo e colaboradores publicaram em 2017 um estudo discutindo os principais motivos de indeferimentos de registro de medicamentos genéricos e similares pela

ANVISA (CARMO *et al.*, 2017). Entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2015, 272 registros de medicamentos novos, genéricos e similares foram publicados no Diário Oficial da União (DOU). Desse total, 136 medicamentos foram aprovados, sendo 25 novos (10%), 99 genéricos (36%) e 12 similares (4%). Somente medicamentos genéricos e similares tiveram o seu registro indeferido pela ANVISA, totalizando 136 petições. Seis desses indeferimentos correspondem a medicamentos clone, petições simplificadas de registro vinculadas a uma petição matriz, que contém todas as informações técnicas e clínicas necessárias para o registro do medicamento.

A análise retrospectiva dos 130 pareceres de indeferimento de 2015 revelou 501 razões de indeferimento, que foram classificadas em 26 categorias gerais e detalhadas em subcategorias específicas, de acordo com temas descritos nos regulamentos relacionados ao registro de medicamentos. Em 73 pareceres foi relatada apenas uma motivação para o indeferimento, devido a prazos (64%); bioequivalência (17%); documentação (8%); avaliação preliminar (7%), equivalência farmacêutica, fabricante do IFA e bioisenção (1% cada um) (CARMO *et al.*, 2017).

Ademais, de acordo com o estudo, o tema relacionado às impurezas representou uma importante motivação para o indeferimento de registro, relacionando-se não só ao controle de qualidade dos medicamentos, como também à validação ou verificação de método analítico; estudos de estabilidade e de fotoestabilidade; controle de qualidade do IFA realizado tanto pelo próprio fabricante do IFA quanto do medicamento. Se este tema fosse considerado uma categoria, e não subcategoria, representariam a terceira causa mais frequente de indeferimento, com a 13,8% (69 ocorrências) das citações (CARMO *et al.*, 2017).

Diante desse cenário fica evidente a importância do estudo de degradação forçada na aprovação de um dossiê de registro. Tal fato aliado aos atuais requisitos regulatórios, dificulta ainda mais o delineamento de estudos de estresse, demandando das empresas farmacêuticas a apresentação de mais evidências científicas e análises utilizando métodos analíticos aceitos pela ANVISA, de forma a demonstrar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento para o uso proposto.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma análise retrospectiva dos pareceres de indeferimentos emitidos pela ANVISA no processo de registro de medicamentos após a publicação da RDC 53/2015.

O documento chamado de Parecer Público de Avaliação do Medicamento (PPAM) traz uma síntese da avaliação técnica, incluindo o motivo que levou à aprovação ou reprovação do registro de um medicamento e, está disponível no *site* da ANVISA http://www.ANVISA.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmResultado.asp.

A partir do levantamento dos pareceres de indeferimentos, foi verificado quantos pareceres estão relacionados ao estudo de degradação de IFA e de medicamento, em especial à promoção de uma degradação inferior a 10%, descumprindo o § 2º do Art. 6º da RDC 53/2015.

Baseado nos dados coletados foi feito um cruzamento com dados disponíveis na literatura para verificar se seria possível demonstrar que algum produto indeferido é estável e, mesmo sob condições extremas de estresse, não haveria formação de produtos de degradação.

Além disso, também foi verificado quantos pareceres de indeferimentos estão relacionados a notificação e identificação dos produtos de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento, conforme estabelecido no Art. 9º da Resolução supramencionada.

Ademais foi feita uma busca na literatura das principais técnicas instrumentais envolvidas para a identificação dos produtos de degradação em substâncias medicamentosas.

4. RESULTADOS

Dos 306 pareceres sobre medicamentos novos, similares e genéricos disponíveis no *site* da ANVISA, 74 correspondem a produtos indeferidos, sendo que 16 (21%) correspondem a medicamentos novos, 5 (7%) medicamentos similares e 53 (72%) medicamentos genéricos (Figura 1).

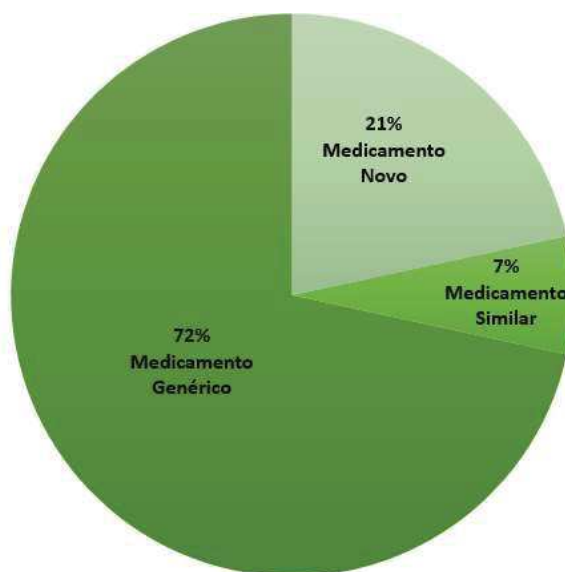


Figura 1 - Pareceres de indeferimento disponíveis no *site* da ANVISA

A análise retrospectiva desses 74 pareceres de indeferimento revelou que dos 16 pareceres relacionados a medicamentos novos, todos os produtos foram avaliados sob a vigência da RDC 53/2015. Em contrapartida, para todos os pareceres relacionados a medicamentos similares (5), os produtos foram avaliados antes da vigência da norma.

Dos 53 pareceres relacionados aos medicamentos genéricos, 30 pareceres de indeferimento foram emitidos após a vigência da RDC 53/2015, enquanto que em 23 pareceres, a norma em questão não foi mencionada, visto que os processos foram avaliados antes de sua vigência (Figura 2 e Tabela 4).

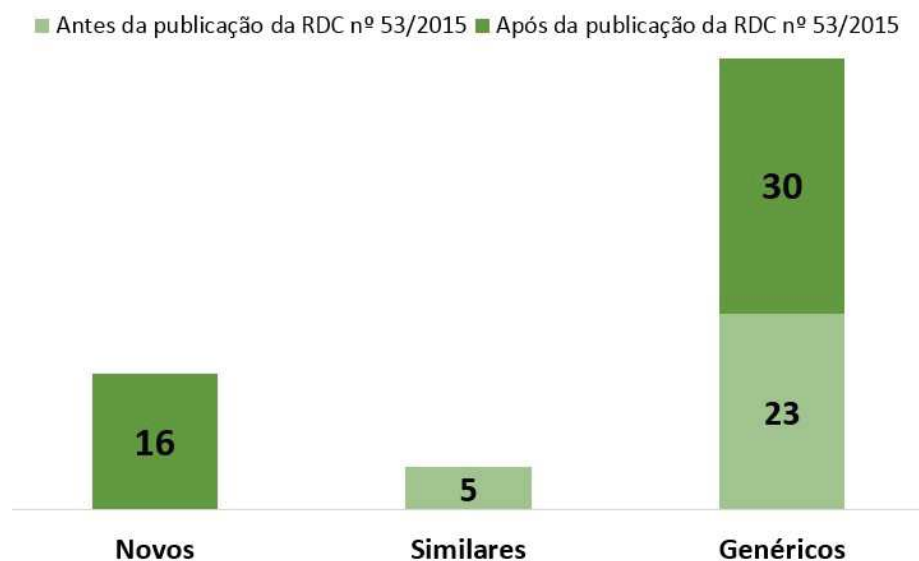


Figura 2 – Quantidade de pareceres de indeferimento de acordo com a categoria de medicamento.

Tabela 4 - Pareceres de reprovação obtidos no site da ANVISA por categoria de medicamento

Pareceres de reprovação publicados	Novos	Similares	Genéricos
Antes da publicação da RDC 53/15	0	5	23
Após da publicação da RDC 53/15	16	0	30
Total	16	5	53

Dados avaliados em 18/02/2019.

Ao avaliar os pareceres de indeferimentos os quais citaram a RDC 53/2015, dos 16 pareceres relacionados a medicamentos novos, 12% (2) descreve o não atendimento de algum artigo da norma, enquanto que dos 30 pareceres relacionados a medicamentos genéricos esse número subiu para 20% (6).

Nos pareceres de reprovação dos medicamentos novos, o estudo de degradação forçada apresentado para o medicamento novo abemaciclibe não atendeu ao Art. 6º nem ao Art. 9º da RDC 53/2015, ao passo que o medicamento novo padeliporfina dipotássica descumpriu apenas Art. 9º da norma (Tabela 5 e 6).

Tabela 5 - Produtos os quais os estudos de degradação forçada não atenderam ao Art. 6º da RDC 53/2015

Medicamentos	Novos	Genéricos
abemaciclibe	1	-
cloridrato de metilfenidato	-	1
lactato de milrinona	-	1
Total	1	2

Para os medicamentos genéricos tanto o estudo de degradação forçada do produto cloridrato de metilfenidato como do produto lactato de milrinona apresentaram uma degradação inferior a 10%, não atendendo, portanto, ao Art. 6º da norma supracitada (Tabela 5). Em relação aos parâmetros de notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação, os medicamentos genéricos acetato de terlipressina, besilato de cisatracúrio, daptomicina e ertapenem sódico não cumpriram os critérios dispostos no Art. 9º da RDC 53/2015 (Tabela 6).

Tabela 6 - Medicamentos em que os parâmetros de identificação de produtos de degradação não foram atendidos segundo o Art. 9º da RDC 53/2015

Ativos	Novos	Genéricos
abemaciclibe	1	-
padeliporfina dipotássica	1	-
acetato de terlipressina	-	1
besilato de cisatracúrio	-	1
daptomicina	-	1
ertapenem sódico	-	1
Total	2	4

5. DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DE DEGRADAÇÃO FORÇADA

A partir do levantamento dos pareceres de indeferimentos, foi verificado 3 dos 74 pareceres de reprovação (1 medicamento novo e 2 medicamentos genéricos) estão relacionados ao estudo de degradação de insumos farmacêuticos ativos e de medicamento, tendo em vista que houve a promoção de uma degradação inferior a 10%, descumprindo, portanto, o Art. 6º da RDC 53/2015, que dispõe que os estudos de degradação forçada devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação.

Ainda, de acordo com os pareceres de reprovação, os testes deveriam promover uma degradação superior a 10% e inferior àquela que levaria à degradação completa da amostra, comprometendo o teste. Além disso, em casos que a degradação foi inferior a 10%, a empresa deveria apresentar justificativa técnica fundamentada, o que não aconteceu e, dessa forma foram relatadas no PPAM o descumprimento dos § 1º e § 2º do caput supracitado.

Os produtos indeferidos por descumprimento dos § 1º e § 2º do Art. 6º da RDC 53/2015 foram os produtos Verzenio (Abemaciclibe) 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg comprimido revestido (categoria medicamento novo) da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda; Lactato de Milrinona 1mg/mL solução injetável da empresa Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica LTDA (categoria genérico) e Cloridrato de Metilfenidato 18 mg, 36 mg e 54 mg comprimido revestido de liberação prolongada da empresa Actavis Farmacêutica Ltda.

O medicamento Verzenio (Abemaciclibe) 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg comprimido revestido, foi protocolado na ANVISA em 27/12/2017 na categoria medicamento novo e o seu indeferimento foi publicado DOU nº 62 em 02/04/2018, através da Resolução-RE nº 811 de 28/03/2018. A documentação apresentada não atendeu à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976³, Decreto nº.8.077/2013⁴, Lei nº.

³ Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

⁴ Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

9.787/1999⁵, Resolução RDC nº. 60/2014⁶, entre outras normativas relacionadas, sendo que a empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Agência.

O parecer público de avaliação do medicamento – reprovação foi disponibilizado no *site* da ANVISA em 16/04/2018. Dentre os motivos da não aprovação do registro do medicamento, consta que na maioria das condições de degradação forçada do IFA apresentadas não foi observada degradação em torno de 10% e não foi enviada qualquer justificativa pela empresa. De acordo com o parecer, não foi observada degradação nas condições ácida, básica e aquecimento, por exemplo. Por isso, não atendeu ao Art. 6º, §1º e §2º, da RDC nº. 53/2015.

Já o medicamento Lactato de milrinona 1 mg/mL solução injetável, foi protocolado na ANVISA em 03/01/2017 na categoria medicamento genérico e o seu indeferimento foi publicado DOU nº 221 em 20/11/2017, através da Resolução-RE nº 3.029 de 16/11/2017. A documentação apresentada não atendeu à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976⁷, Decreto nº.8.077/2013⁸, Lei nº. 9.787/1999⁵, Resolução RDC nº. 60/2014⁶, entre outras normativas relacionadas, sendo que a empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Agência.

De acordo com o PPAM – reprovação, o estudo de degradação forçada não apresentou degradação suficiente do fármaco nas condições avaliadas. Diante disso, a ANVISA concluiu que os métodos para análise de teor e substâncias relacionadas apresentados no processo de registro não eram indicativos de estabilidade.

Ocorre que tanto para o medicamento Verzenio (Abemaciclibe) como para o medicamento Lactato de milrinona não foram localizados dados em literaturas a

⁵ Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

⁶ Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

⁷ Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

⁸ Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

respeito do perfil de degradação dessas moléculas nem como elas se comportam durante o estudo de degradação.

Em relação ao medicamento Cloridrato de Metilfenidato 18 mg, 36 mg e 54 mg comprimido revestido de liberação prolongada, este foi protocolado na ANVISA em 28/01/2017 na categoria medicamento genérico e o seu indeferimento foi publicado DOU nº 59 em 24/03/2018, através da Resolução-RE nº 811 de 24/03/2017. A documentação apresentada não atendeu à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976⁹, Decreto nº.8.077/2013¹⁰, Lei nº. 9.787/1999¹¹, Resolução RDC nº. 60/2014¹², entre outras normativas relacionadas, sendo que a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0728021/17-1, de 26/04/2017, mas foi negado provimento ao recurso.

De acordo com o PPAM – reprovação, o estudo de degradação forçada não atendeu ao Art. 6º, §1º e §2º, da RDC nº 53/2015, uma vez que nas condições ácida, térmica e fotolítica, a degradação não alcançou 10% (degradação de 4,6 e 6,1% para a condição ácida; degradação de 6,6% para a condição térmica; e degradação de 1,0 e 8,5% para a condição fotolítica).

Além disso, a empresa não apresentou discussão técnica para não ter testado condições mais agressivas para obtenção de maior percentual de degradação. Assim, a Agência concluiu que os métodos de teor e de substâncias relacionadas não eram indicativos de estabilidade.

O cloridrato de metilfenidato é um medicamento de uso em dose única diária para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e narcolepsia (JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA, 2019). Seu princípio ativo estimula o sistema nervoso central (SNC) e promove a inibição da recaptação de dopamina pelos neurônios pré-sinápticos, aumentando a atenção e redução da

⁹ Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências.

¹⁰ Regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

¹¹ Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

¹² Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

impulsividade e hiperatividade em pacientes com TDAH (JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA, 2019; POKKULA *et al.*, 2014).

A estrutura do cloridrato de metilfenidato é apresentada na figura 3.

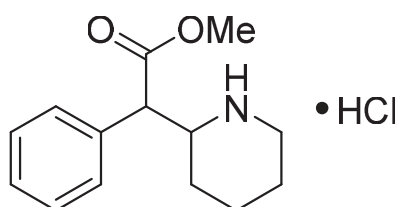


Figura 3 - Estrutura química do cloridrato de metilfenidato

Na busca em desenvolver um método rápido e indicativo de estabilidade para determinação de teor e substâncias relacionadas em formas farmacêuticas sólidas de uso oral e na matéria-prima ativa de cloridrato de metilfenidato, Kumar e Kannappan (2015) propuseram um método por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) de fase reversa e validaram-no de acordo com as diretrizes do ICH.

Para a realização dos estudos de estresses, os autores submeteram comprimidos de 10 mg de cloridrato de metilfenidato, a degradação ácida (HCl 1 mol/L 3 mL, 60°C, 1h), básica (NaOH 1 mol/L 3 mL, 60°C, 30 min), oxidativa (30% H₂O₂ 3 mL, 60°C, 1h), térmica (105°C, 6h), umidade (60°C durante 2 h) e fotolítica (1,2 milhões de lux horas), a fim de avaliar se o método proposto tinha a capacidade de separar o ativo de seus produtos de degradação (KUMAR; KANNAPPAN, 2015).

De acordo com os autores, foi observada uma degradação significativa quando o medicamento foi submetido a hidrólise básica e uma ligeira degradação no meio oxidativo, entretanto nenhuma das condições às quais o medicamento foi submetido foram suficientes para degradar a amostra em pelo menos 10% (Tabela 7) conforme recomendado pela ANVISA.

Em outro estudo, Pokkula e colaboradores (2014) desenvolveram um método de HPLC de fase reversa para a determinação de metilfenidato na matéria-prima. Para o estudo de degradação forçada os autores utilizaram uma solução de 1000 µg/mL de metilfenidato, onde adicionaram 5 mL de HCl 1 mol/L para avaliação da degradação ácida, 5 ml de NaOH 1 mol/L para avaliação da degradação alcalina e analisaram as soluções a cada 24 horas após a diluição prévia. Para avaliação de degradação

térmica, os autores submeteram o pó de metilfenidato a temperatura de 60°C, a cada 24 horas foi retirada 100 mg de amostra degradada e preparada uma solução 1000 µg/mL de amostra (POKKULA *et al.*, 2014).

Tabela 7 - Resumo dos resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato no produto acabado

Condição de degradação	Balanço de massa	Purity		Observação
		Angle	Threshold	
Amostra controle	99,8	0,056	0,26	N.A.
Hidrólise ácida	99,2	0,094	0,283	Não observada degradação
Hidrólise alcalina	98,5	0,129	0,328	Observada significativa degradação
Oxidação	98,4	0,073	0,292	Degradação não significativa
Degradação em água	99,5	0,056	0,25	Degradação não significativa
Térmica	100,1	0,054	0,26	Degradação não significativa
Fotolítica	100,2	0,056	0,26	Degradação não significativa

Fonte: Adaptado de Kumar e Kannappan (2015).

De acordo com os autores, todas as amostras estressadas durante os estudos de degradação alcalina e ácida foram completamente decompostas, enquanto que não foi observada decomposição do fármaco quando exposto ao calor seco, sendo que os dados dos estudos de degradação forçada estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Resumo dos resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato matéria prima

Número de Amostras	Condição de estresse	Tempo	Degradação (%)
1	Hidrólise ácida (1 mol/L HCl)	24 horas	100
2	Hidrólise alcalina (1 mol/L NaOH)	48 horas	100
3	Degradação térmica (60°C)	7 dias	estável

Fonte: Adaptado de Pokkula e colaboradores (2014).

Hotha e colaboradores (2016) ao desenvolverem um procedimento para identificação de impurezas desconhecidas em solução oral de metilfenidato usando as técnicas de LC-MS/MS e HPLC, observaram durante o estudo de degradação forçada uma rápida degradação do metilfenidato em meio básico, obtendo degradação de 33%, enquanto que em meio ácido obteve-se 15% de degradação (Tabela 9) (HOTH; ROYCHOWDHURY; SUBRAMANIAN, 2016).

Tabela 9 - Resultados da degradação forçada em Cloridrato de metilfenidato no produto acabado

Condição de estresse	Tempo de reação / Condições	Purity Angle	Purity Threshold	% de degradação
Amostra controle – 1	NA	0,055	0,290	NA
Amostra controle – 2		0,050	0,282	
Degradação ácida	5,0 mL de HCl 1 mol/L / 80°C / 2 horas	0,060	0,292	15
Degradação alcalina	5,0 mL de NaOH 1 mol/L / temperatura ambiente / 30 minutos	0,057	0,281	33
Oxidação	5,0 mL de H ₂ O ₂ 3% / 80°C / 4 horas	0,075	0,322	1
Térmica	80°C / 4 horas	0,045	0,280	1
Luz UV	Luz UV / 24 horas	0,064	0,308	0
Amostra contaminada	NA	0,098	0,331	NA

Fonte: Adaptado de Hotha e colaboradores (2016).

Em todos os estudos supracitados, os autores observaram que tanto a matéria-prima cloridrato de metilfenidato como formulações contendo o IFA, mostraram-se estáveis quando submetidos às condições de estresse térmico e fotolítico. Tais achados poderiam ser utilizados para respaldarem os resultados obtidos no estudo de degradação do produto Cloridrato de Metilfenidato 18 mg, 36 mg e 54 mg comprimido revestido de liberação prolongada da empresa solicitante de registro do medicamento.

Ainda, caso as condições térmicas e fotolíticas propostas pela empresa em questão para o medicamento genérico Cloridrato de Metilfenidato fossem compatíveis com a máxima recomendada em literatura científica, os dados de literatura poderiam ser utilizados na discussão técnica, com a finalidade de justificar o porquê da não necessidade de testar condições mais agressivas para a obtenção de maior percentual de degradação, conforme previsto no Guia nº 4/2015 que dispõe sobre a obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (BRASIL, 2015b).

Em relação à hidrólise ácida, a empresa solicitante de registro do medicamento não alcançou uma degradação de pelos menos 10% em meio ácido, sendo que este resultado vai de encontro tanto com os estudos de Pokkula e colaboradores (2014) como de Hotha e colaboradores (2016), os quais obtiveram degradação do pico de interesse acima do previsto em legislação brasileira.

Uma variedade de grupos funcionais está sujeita a hidrólise sob condições ácidas ou condições básicas (WATERMAN *et al.*, 2002). Qiu e Norwood (2007) resumiram na Tabela 10 alguns exemplos de grupos funcionais suscetíveis à hidrólise.

Tabela 10 - Grupos funcionais suscetíveis à hidrólise

Grupos funcionais	Estrutura base	Grupos funcionais	Estrutura base
Éster		Imina	
Lactona		Ésteres do ácido carbâmico	
Amida		Fosfato	
Lactam		Éter	
Imida		Tioéter	

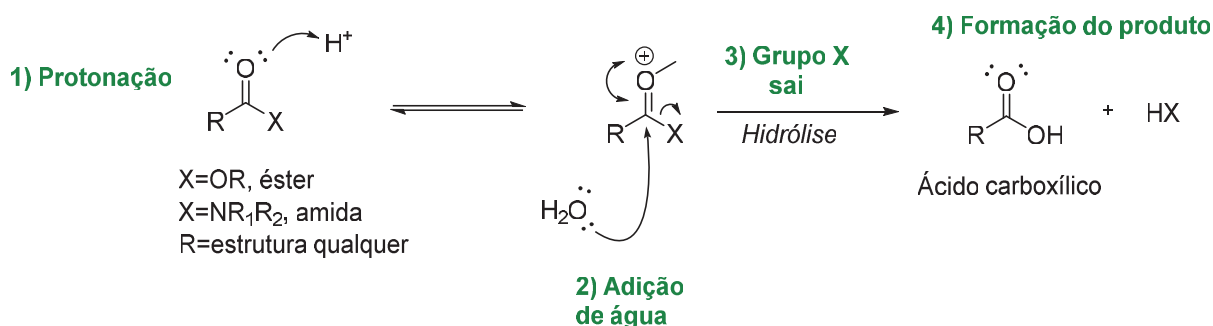
Tabela 10 - Grupos funcionais suscetíveis à hidrólise (continuação)

Grupos funcionais	Estrutura base	Grupos funcionais	Estrutura base
Sulfonamidas	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad / \\ \text{R}-\text{S} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{R}' \end{array}$	Nitrilo	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$
Acetal	$\begin{array}{c} \text{R}'-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}'' \\ \diagdown \quad / \\ \text{R} \quad \text{R}'''(\text{H}) \end{array}$	Haletos	$\text{R}-\text{X}$

Fonte: Adaptado de Qiu e Norwood (2007).

Dependendo da estrutura da substância, a hidrólise pode quebrar a molécula do IFA em dois pedaços ou quebrar uma estrutura cíclica (por exemplo, em lactonas e lactamas) em uma estrutura linear (QIU; NORWOOD, 2007). A hidrólise é muitas vezes a principal via de degradação de um fármaco com grupos funcionais ésteres e amidas no interior da sua estrutura (YOSHIOKA; STELLA, 2002). A hidrólise de ésteres e amidas é principalmente catalisada por ácido e base.

Deste modo, o IFA cloridrato de metilfenidato é propenso a sofrer hidrólise uma vez que ele contém um éster em sua estrutura. A Figura 4 descreve de forma sucinta o mecanismo que explica a reação de hidrólise de um éster ($\text{X} = \text{OR}$), onde R pode ser qualquer estrutura arbitrária, resultando em um ácido carboxílico e um álcool ($\text{XH} = \text{ROH}$).

**Figura 4** - Mecanismo sucinto de hidrólise de ésteres

Fonte: Adaptado de Snape; Astles; Davies (2010).

O oxigênio pode atrair elétrons para si mais fortemente de que o carbono, então a ligação dupla $C = O$ no éster se torna polarizada, deixando o oxigênio ligeiramente carregado negativamente e o carbono ligeiramente carregado positivamente. Como resultado dessa polarização, os elétrons no átomo de oxigênio da molécula de água são atraídos para a carga ligeiramente positiva do átomo de carbono mencionado anteriormente, resultando em hidrólise (SNAPE; ASTLES; DAVIES, 2010).

A reação da água com os ésteres pode ser catalisada por ácido ou por base. Neste sentido é esperado que o IFA cloridrato de metilfenidato sofra degradação tanto em hidrólise ácida como básica, corroborando com os resultados apresentados por Pokkula *et al* (2014) e Hotha *et al* (2016). No caso do estudo de Kumar e Kannappan (2015), onde não observaram degradação do pico do ativo em meio ácido (HCl 1 mol/L 3 mL, 60°C, 1h), caso os autores aumentassem a exposição do produto ao meio degradante, possivelmente observariam degradação significativa do pico do ativo.

Perante os dados disponíveis na literatura juntamente com as características da molécula, a empresa solicitante do registro do medicamento Cloridrato de Metilfenidato 18 mg, 36 mg e 54 mg comprimido revestido de liberação prolongada deveria ter avaliado de forma mais aprofundada os resultados obtidos em seu estudo de degradação forçada com a finalidade de obter resultados mais condizentes com o produto e suas vias de degradação.

5.1.1 Requisitos regulatórios

Para o estudo de degradação forçada, a ANVISA estabelece um grau de degradação acima de 10% em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas e, caso a degradação seja inferior a este valor, a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada, demonstrando que a condição utilizada é compatível com a máxima recomendada em literatura científica (BRASIL, 2015a, 2015b).

Neste trabalho, foram avaliados somente os PPAM com o status reprovado, ou seja, indeferidos. Foram obtidos no total 74 pareceres, sendo que apenas 3 produtos foram indeferidos por apresentarem degradação abaixo de 10%. Assim, os dados obtidos neste trabalho não foram suficientes para demonstrar o impacto que os

estudos de degradação forçada representam na aprovação de novos processos de registro.

Tal ocorrência pode estar diretamente relacionada ao fato de que os PPAM não serem atualizados frequentemente, apesar dos pareceres de deferimento e indeferimento serem públicos e já contemplarem medicamentos registrados desde 2014, exceto genéricos inéditos registrados como clones que não teriam pareceres publicados.

Ainda, em conformidade com o delineamento deste trabalho também foi feito um cruzamento dos dados obtidos com dados disponíveis na literatura para verificar se seria possível demonstrar se algum produto indeferido é estável e, que mesmo sob condições extremas de estresse, não haveria formação de produtos de degradação e, portanto, verificar se poderia ter sido apresentada justificativa técnica fundamentada, demonstrando que a condição utilizada é compatível com a máxima recomendada em literatura científica.

Neste cruzamento de dados, foi observado que apenas para o ativo Cloridrato de Metilfenidato há dados em literatura disponíveis sobre a degradação forçada tanto do IFA sozinho como em formulações. A partir desses estudos, foi possível inferir que nas condições térmicas e fotolíticas, o produto poderia ser considerado estável e, portanto, a empresa solicitante do registro poderia ter apresentado justificativa respaldando os resultados obtidos. Já para a hidrólise ácida, o melhor seria rever as condições ou o tempo de exposição do produto, visto que tanto Pokkula e colaboradores (2014) como de Hotha e colaboradores (2016), obtiveram 100% e 15% degradação do pico de interesse, respectivamente.

Além disso, devido à presença de um éster em sua estrutura, o IFA cloridrato de metilfenidato é propenso a sofrer hidrólise, o que corroboraria com a solicitação da ANVISA, em submeter o medicamento e o IFA a condições mais agressivas de estresse ou aumentar o tempo de exposição as condições previamente estabelecidas.

Em relação aos produtos Abemaciclibe e Lactato de milrinona não foi possível determinar com dados de literatura se os mesmos são estáveis sob condições as quais ensejaram o indeferimento dos produtos. Mesmo após uma busca em base de dados como CAPES, LILACS, SCIELO e PUBMED dos últimos 10 anos, não foram encontradas publicações sobre estudos de degradação forçada destes produtos.

5.2 IDENTIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

Neste estudo, também foi verificado quantos dos pareceres de indeferimentos estavam relacionados a identificação dos produtos de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento, conforme estabelecido no Art. 9º da RDC 53/2015.

Os medicamentos genéricos acetato de terlipressina, besilato de cisatracúrio, daptomicina e ertapenem sódico não cumpriram os critérios dispostos no Art. 9º da RDC 53/2015, enquanto que para os medicamentos novos foram citados apenas dois IFAs: abemaciclibe e padeliporfina dipotássica.

De acordo o Art. 9º da RDC 53/2015, a necessidade de notificação, identificação e qualificação do(s) produto(s) de degradação no decorrer do estudo de estabilidade do medicamento deverá ser avaliada com base nas informações contidas na Tabela 11 (BRASIL, 2015a).

O limite de notificação é aquele no qual qualquer valor acima da dose máxima diária para um determinado produto de degradação deverá ser reportado, ao passo que o limite de identificação é aquele no qual o valor acima da dose máxima diária recomendada para um produto de degradação gera a necessidade de sua identificação e o limite de qualificação é o valor acima da dose máxima diária para um produto de degradação no qual ele deverá ser qualificado (BRASIL, 2015a).

Por exemplo, de acordo com a bula do medicamento referência Glypressin®, o produto acetato de terlipressina pode ser administrado com uma dose intravenosa por injeção em bolus de 0,5 a 2,0 mg a cada 4 horas e, portanto, a dose máxima diária é de 12 mg (LABORATÓRIOS FERRING LTDA, 2017).

Dessa forma, ao aplicar as diretrizes descritas na Tabela 11, o limite de identificação, ou seja, o valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada, conforme definição dada no Art. 3º, inciso III, da RDC 53/2015, para o medicamento pleiteado, deveria ser 0,2%. Em outras palavras, segundo o Art. 9º, §4º, da RDC 53/2015, os produtos de degradação com percentual ou valor acima dos limites de identificação estabelecidos deveriam ter sua estrutura química identificada e realizada a quantificação individual.

Tabela 11 - Relação entre dose máxima diária do fármaco e limites dos produtos de degradação para notificação, identificação e qualificação na ANVISA

	Dose Máxima Diária ¹	Limites ²
Limites de Notificação	≤ 1 g	0,1%
	> 1 g	0,05%
Limites de identificação	< 1 mg	1,0% ou 5 µg ATD, o que for menor
	1 mg – 10 mg	0,5% ou 20 µg ATD, o que for menor
	> 10 mg – 2 g	0,2% ou 2 mg ATD, o que for menor
	> 2 g	0,10%
Limites de qualificação	< 10 mg	1,0% ou 50 µg ATD, o que for menor
	10 mg – 100 mg	0,5% ou 200 µg ATD, o que for menor
	> 100 mg – 2 g	0,2% ou 3 mg ATD, o que for menor
	> 2 g	0,15%

Onde:

1 – Quantidade máxima do insumo farmacêutico ativo administrado por dia.

2 – Limites de produtos de degradação são expressos como a percentagem do insumo farmacêutico ativo ou como a administração total diária (ATD) de um produto de degradação.

Fonte: RDC 53/2015 da ANVISA.

Neste contexto, a empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos LTDA que solicitou registro do produto acetato de terlipressina, pó liofilizado para solução injetável, 1 mg, ao estabelecer o limite de não mais que 0,5% para impurezas inespecíficas, permitiu que produtos de degradação de até 0,5% não fossem identificados, descumprindo com o *caput* supracitado, conforme consta no PPAM de indeferimento emitido pela ANVISA.

Devido à complexidade e diversidade das impurezas, as estratégias de identificação são determinadas de acordo com cada situação. Além disso, as estratégias para a identificação de impurezas também são inevitavelmente afetadas pela disponibilidade de capacidade analítica e um laboratório especializado. Qiu e Norwood (2007) descrevem a estratégia geral (Figura 5) utilizada em seu laboratório para identificação de impurezas desconhecidas.

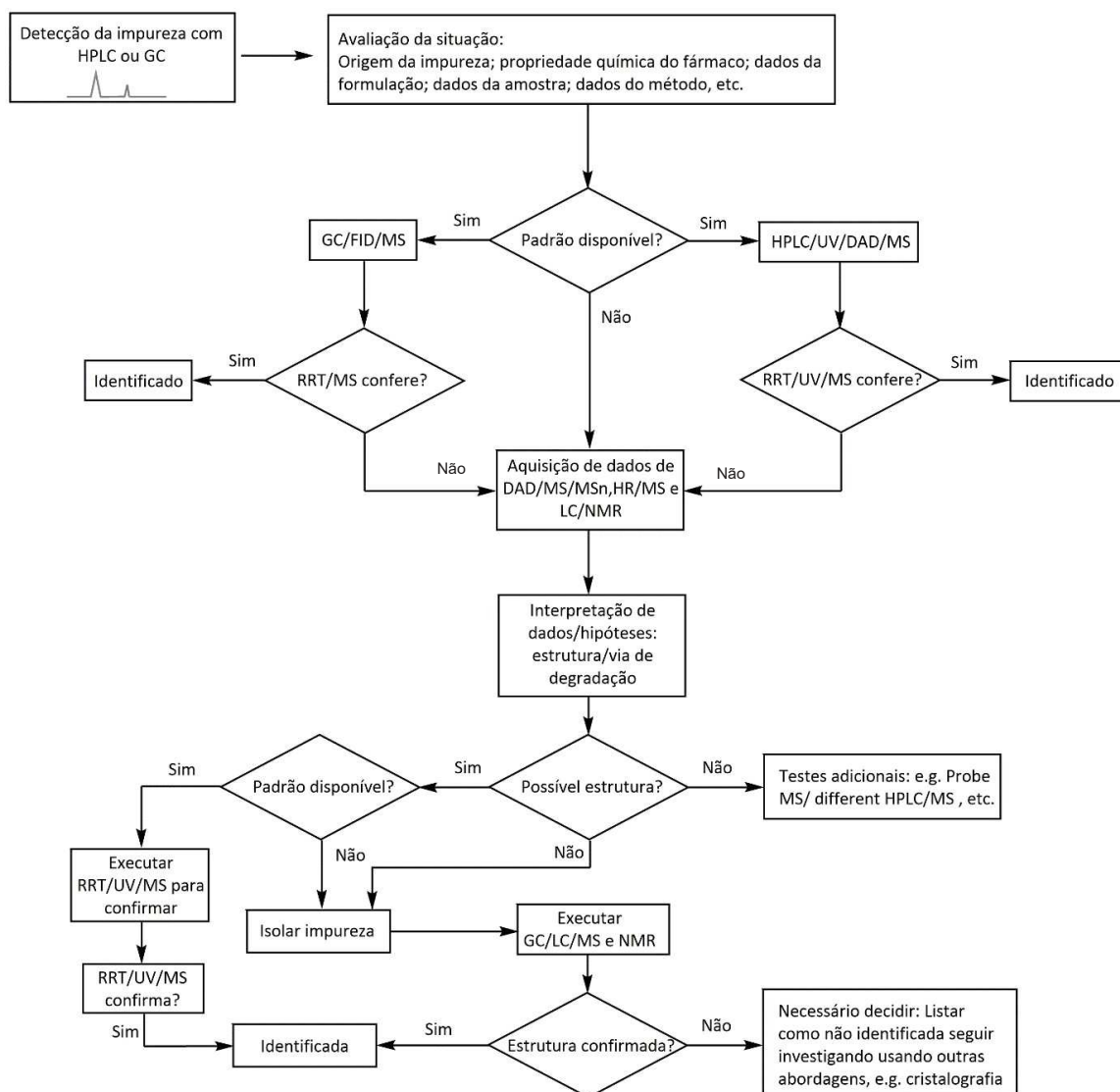


Figura 5 - Fluxograma para identificação de impurezas desconhecidas em IFAs.

Fonte: Qiu e Norwood (2007).

A detecção de uma impureza desconhecida é o primeiro passo na identificação de impurezas. Tipicamente, impurezas desconhecidas são observadas usando várias técnicas cromatográficas, como cromatografia em camada delgada (TLC), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), cromatografia gasosa (GC), eletroforese capilar (EC), CEC (electrocromatografia Capilar) ou cromatografia em fluido supercrítico (SFC) (PILANIYA *et al.*, 2010; QIU; NORWOOD, 2007).

Além disso, para a identificação do produto de degradação é necessário avaliar se essa representa alguma substância química conhecida e se há padrões dessa substância disponíveis (AHUJA, 2003). Se a avaliação inicial indicar que a impureza observada se enquadra nessa categoria, a identificação da impureza se transforma

em uma prática de confirmação, utilizando-se amostra, padrão e amostra enriquecida e pelo menos duas técnicas: cromatográficas e espectroscópicas (QIU; NORWOOD, 2007).

De acordo com Qiu e Norwood (2007), uma excelente combinação de tais técnicas seria HPLC-DAD (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de diodos) e HPLC-MS (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à espectrometria de massas), ou GC-FID (Cromatografia gasosa com Detector por Ionização de Chama) e GC-MS (Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas) para impurezas voláteis. Ainda, tomando HPLC-DAD e Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS) como um exemplo, pode-se comparar o TRR (tempo de retenção relativo), espectros de UV e espectros de massa (às vezes com Espectrometria de massa em tandem - MS / MS ou MSⁿ). Uma correspondência dos dados da amostra e do padrão pode ser considerado definitivo para a confirmação da estrutura (QIU; NORWOOD, 2007).

Além disso, pode-se identificar um produto de degradação por meio da utilização de um mecanismo ortogonal. O mecanismo ortogonal envolve a aplicação de várias técnicas associadas que apresentam diferentes mecanismos de separação e seletividade a fim de garantir a fiel detecção do produto de degradação, minimizando, dessa forma, a possibilidade de resultados falsos (ARGENTINE; OWENS; OLSEN, 2007).

Por outro lado, caso seja constatada a inexistência de padrões químicos dessa impureza é necessária a obtenção de amostras suficiente desses produtos de degradação para efetuar os testes de isolamento e caracterização por ressonância magnética nuclear (NMR). Amostras de produtos de degradação podem ser obtidas a partir da submissão do ativo farmacêutico aos testes de estresse (AHUJA, 2003).

Para Pan e colaboradores (2011) a LC-MS é uma das ferramentas mais poderosas utilizadas na rotina para a elucidação da estrutura de compostos desconhecidos em medicamentos, devido à sua excelente sensibilidade, seletividade e velocidade. A combinação de espectrômetros de massa de alta resolução e em tandem fornece informações ricas sobre peso molecular, padrão de fragmentação iônica e fórmula química, a partir das quais a estrutura molecular de um composto desconhecido pode ser proposta rapidamente. Além disso, o uso de outras técnicas

analíticas, como LC / NMR, GC / MS combinado com impacto de elétrons e ionização química, e cromatografia líquida com detector de nitrogênio quimioluminescente, também desempenha um papel importante na identificação de impurezas desconhecidas em casos especiais.

Por fim, conforme observado, diversas técnicas analíticas podem ser empregadas na identificação de um produto de degradação. Os dados de literatura corroboram com as opções sugeridas no Guia 4/2015 da ANVISA para identificação de impurezas, sendo elas: (a) injeção de um padrão caracterizado ou farmacopeico de uma substância que tenha o mesmo tempo de retenção e o mesmo espectro de UV no método indicativo de estabilidade; (b) um mecanismo de degradação proposto que leve a uma estrutura confirmada com uma técnica espectroscópica de caracterização (espectros de massas, de NMR, infravermelho); (c) caracterização conclusiva, realizada com pelo menos duas técnicas espectroscópicas diferentes (espectros de massas, de NMR, infravermelho) (BRASIL, 2017).

6. CONCLUSÃO

O estudo de degradação forçada é uma ferramenta para se desenvolver métodos indicativos de estabilidade e, desse modo, permitir que os produtos de degradação e outras impurezas sejam monitoradas nos estudos de estabilidade a fim de assegurar a qualidade do medicamento.

Neste trabalho não foi possível determinar o impacto que os estudos de degradação forçada representam na reprovação de novos registros de medicamentos, uma vez que o número de PPAM de reprovação relacionados a novas solicitações de registro de medicamentos, disponíveis no *site* da ANVISA, não estão atualizados.

Além disso, dos poucos PPAM de reprovação disponíveis, pode ter ocorrido uma subnotificação de não cumprimento da RDC 53/2015, tendo em vista que em alguns pareceres, os relatos sobre os motivos pelos quais levaram o indeferimento dos produtos foram superficiais ou não citaram de forma específica o não cumprimento do *caput*.

Ainda, dos produtos indeferidos por não atenderem o disposto no Art. 6º da RDC 53/2015, em apenas um foi possível concluir que a solicitação da ANVISA, em submeter o medicamento e o IFA a condições mais agressivas de estresse ou aumentar o tempo de exposição as condições previamente estabelecidas, era factual.

Em relação às técnicas instrumentais envolvidas para a identificação dos produtos de degradação em substâncias medicamentosas descritas em literatura, estão em consonância com as determinações do Órgão Regulador.

7. REFERÊNCIAS

AHUJA, S. Overview: Isolation and Characterization of Impurities. In: Ahuja S, Alsante KM, editors. **Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals**. San Diego: Academic Press, p. 1–24, 2003.

ALSANTE, K. et al. The role of degradant profiling in active pharmaceutical ingredients and drug products. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 29–37, 2007.

ALSANTE, K. M. et al. Recent Trends in Product Development and Regulatory Issues on Impurities in Active Pharmaceutical Ingredient (API) and Drug Products. Part 1: Predicting Degradation Related Impurities and Impurity Considerations for Pharmaceutical Dosage Forms. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 15, p. 198–212, 2014.

ALSANTE, K. M.; MARTIN, L.; BAERTSCHI, S. W. A stress testing benchmarking study. **Pharmaceutical Technology**, v. 27, p. 60–72, 2003.

ARGENTINE, M. D.; OWENS, P. K.; OLSEN, B. A. Strategies for the investigation and control of process-related impurities in drug substances. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 59, n. 1, p. 12–28, 2007.

AYRE, A. et al. Impurity profiling of pharmaceuticals. **Advance Research in Pharmaceuticals and Biologicals**, v. 1, p. 76–90, 2011.

BAERTSCHI, S. W. **Pharmaceutical Stress Testing**. Indianapolis: Informa Healthcare, 2005.

BARI, S. B. et al. Impurity profile: Significance in Active Pharmaceutical Ingredient. **Eurasian Journal of Analytical Chemistry**, v. 2, p. 32–53, 2007.

BHAMARE, P. C. et al. Forced degradation: review on analytical perspectives and strategies. **International Journal of Pharmaceutical Chemistry Research**, v. 5, p. 14–23, 2016.

BLESSY, M. et al. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 4, p. 159–165, 2014.

BRASIL, 2002. Resolução RE nº 560, de 2 de abril de 2002. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2002.

BRASIL, 2003. Resolução RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2003.

BRASIL, 2005. Resolução RE nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2005.

BRASIL, 2008. Informe Técnico IT nº 01, de 15 de julho de 2008. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº 1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2008.

BRASIL, 2013. Resolução RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2013.

BRASIL, 2015A. Resolução RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). 2015a.

BRASIL, 2015B. **Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos**, 2015b. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738062/Perfil+e+produtos+de+degrada%C3%A7%C3%A3o+em+medicamentos.pdf/c18a4857-9a5c-4292-a1bf-07af6cad6902>>

BRASIL, 2017. **Perguntas e Respostas, Assunto: RDC 53/2015 e Guia 4/2015.**, 2017. Disponível em:

<file:///C:/Users/thais_000/Downloads/Perguntas%20e%20Respostas%20-%20RDC%2053%202015%20e%20Guia%2004%202015.pdf>

CARMO, A. C. M. et al. Main Reasons for Registration Application Refusal of Generic and Similar Pharmaceutical Drug Products by the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA). **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–10, 2017.

CARR, G. P.; WAHLICH, J. C. A practical approach to method validation in pharmaceutical analysis. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 8, p. 613–918, 1990.

FDA. **Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products**. Silver Spring, MD, 2014

HOTHA, K. K. et al. Forced degradation studies: practical approach - overview of regulatory guidance and literature for the drug products and drug substances. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 4, p. 78–85, 2013.

HOTHA, K. K.; ROYCHOWDHURY, S.; SUBRAMANIAN, V. Drug-Excipient Interaction of Methylphenidate with Glycerin in Methylphenidate Oral Solution and Identification of its Transesterification Products by UPLC-MS/MS. **American Journal of Analytical Chemistry**, v. 7, p. 151–164, 2016.

ICH. **ICH Topic Q1A (R2). Stability testing of new drug substances and products**. Harmonised Tripartite Guideline., 2003. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2018

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. **Concerta (cloridrato de metilfenidato)**., 15 fev. 2019. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1673242019&pIdAnexo=11033258>. Acesso em: 1 abr. 2019

JENKE, D. R. Chromatographic method validation: a review of common practices and procedures II. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 19, p. 719–736, 1996.

KLICK, S. et al. Toward a Generic Approach for Stress Testing of Drug Substances and Drug Products. **Pharmaceutical Technology**, p. 48–66, 2005.

KUMAR, C. N.; KANNAPPAN, N. A stability indicating method development and validation for determination of Methylphenidate Hydrochloride and its impurities in solid pharmaceutical oral dosage form by RP-HPLC as per ICH guidelines. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, p. 606–629, 2015.

LABORATÓRIOS FERRING LTDA. **Glyoressin (acetato de terlipressina). Pó líófilo injetável + solução diluente 1 mg. Bula destinada ao profissional de saúde.**, 2017. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23410712017&pIdAnexo=10322807>. Acesso em: 21 abr. 2019

MAHESWARAN, R. FDA Perspectives: Scientific Considerations of Forced Degradation Studies in ANDA Submissions. **Pharmaceutical Technology**, v. 36, p. 73–80, 2012.

PAN, C.; LIU, F.; MOTTO, M. Identification of Pharmaceutical Impurities in Formulated Dosage Forms. **J Pharm Sci**, v. 100, p. 1228–1259, 2011.

PILANIYA, K. et al. Recent trends in the impurity profile of pharmaceuticals. **Pharmaceutical Technology & Research**, v. 3, p. 302–310, 2010.

POKKULA, S. et al. Development and Validation of RP-HPLC Method for the determination of Methylphenidate Hydrochloride in API. **International Journal of PharmTech Research**, v. 6, p. 462–467, 2014.

PRAJAPATI, P.; AGRAWAL, Y. K. Analysis and impurity identification in pharmaceuticals. **Reviews in Analytical Chemistry**, v. 33, p. 123–133, 2014.

QIU, F.; NORWOOD, D. L. Identification of Pharmaceutical Impurities. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 30, n. 5–7, p. 877–935, 2007.

REYNOLDS, D. W. et al. Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies. **Pharmaceutical Technology**, v. 26, p. 48–56, 2002.

SEHRAWAT, R.; MAITHANI, M.; SINGH, R. Regulatory aspects in development of stability indicating methods: a review. **Chromatographia**, p. 1–6, 2010.

SHINDE, N. G. et al. Pharmaceutical Forced Degradation Studies with Regulatory Consideration. **Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 3, p. 178–188, 2013.

SNAPE, T. J.; ASTLES, A. M.; DAVIES, J. Understanding the chemical basis of drug stability and degradation. **Pharmaceutical Journal**, v. 285, n. 7622, out. 2010.

VINUSHA, K. et al. Retrospect of Impurity Profiling - An Industry Perspective. **International Journal of Inventions Pharmaceutical Sciences**, v. 1, p. 89–98, 2013.

WATERMAN, K. C. et al. Hydrolysis in pharmaceutical formulations. **Pharm. Devel. Technol.**, v. 7, p. 113–146, 2002.

WHO TECHNICAL REPORT SERIES. N°. 929, 2005, **Annex 5, Guidelines for Registration of Fixed-Dose Combination Medicinal Products, Appendix 3, Pharmaceutical Development (or Preformulation) Studies**. World Health Organization, 2005.

YOSHIOKA, S.; STELLA, V. J. **Stability of Drugs and Dosage Forms**. [s.l.] Kluwer Academic Publishers, 2002.

8. ANEXOS

ANEXO A - PPAM de reprovação de medicamentos novos avaliados após a vigência da RDC 53/2015



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Eli Lilly do Brasil Ltda. solicitou registro do produto Verzenio (abemaciclibe), comprimido revestido, 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg na vigência da RDC nº. 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 50 mg de abemaciclibe. Excipientes: Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido contém 100 mg de abemaciclibe. Excipientes: Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido contém 150 mg de abemaciclibe. Excipientes: Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido contém 200 mg de abemaciclibe. Excipientes: Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, água purificada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30
- ✓ 50 MG COM REV CT BL AL AL X 60
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL AL X 30
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL AL X 60
- ✓ 150 MG COM REV CT BL AL AL X 30
- ✓ 150 MG COM REV CT BL AL AL X 60



- ✓ 200 MG COM REV CT BL AL AL X 30
- ✓ 200 MG COM REV CT BL AL AL X 60

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Verzenio não foi concedido pelos seguintes principais motivos:

- A empresa informou que o medicamento está aprovado nos Estados Unidos (EUA), porém, não anexou o Certificado de Registro do medicamento emitido pela autoridade sanitária do país de origem ou emitido pela autoridade sanitária em que o medicamento é comercializado, com a formulação e local de fabricação aprovado. Dessa forma, está em desacordo com o art. 18 da Lei n°. 6.360/1976:

Art. 18 - O registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos de procedência estrangeira dependerá, além das condições, das exigências e dos procedimentos previstos nesta Lei e seu regulamento, da comprovação de que já é registrado no país de origem.

§ 1º Na impossibilidade do cumprimento do disposto no caput deste artigo, deverá ser apresentada comprovação do registro em vigor, emitida pela autoridade sanitária do país em que seja comercializado ou autoridade sanitária internacional e aprovado em ato próprio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

- A tradução juramentada também deveria ter sido apresentada, em linha com o art. 6º da RDC n°. 60/2014:

Art. 6º Os documentos oficiais em idioma estrangeiro usados para fins de registro, expedidos pelas autoridades sanitárias, deverão ser acompanhados de tradução juramentada na forma da lei.

- A empresa não anexou a autorização para fabricação de insumo farmacêutico ativo (IFA) para a empresa fabricante da etapa 1 da síntese do fármaco ou qualquer justificativa para ausência, em desacordo com o art. 22, I, d, da RDC n°. 60/2014:

Art. 22. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

(...)

d) nome do(s) fabricante(s) do(s) IFA(s) com os respectivo(s) endereço(s) e documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA;

- Não foram apresentadas as validações dos métodos de IFA emitidas pelo laboratório do fabricante do fármaco ou medicamento. De acordo com a RDC n°. 60/2014, devem ser apresentadas as validações emitidas pela empresa fabricante do fármaco e do medicamento:



Art. 22. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

(...)

g) controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopeico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA; e

(...)

V - sobre o controle de qualidade das matérias-primas:

(...)

c) especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento.

- As condições utilizadas para os estudos de estabilidade do fármaco não estão conforme o inciso I do artigo 22 da RDC nº. 45/2012 (*Art. 22. As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade de longa duração são: I - Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de até 30 °C, os estudos devem ser realizados a 30 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR*), uma vez que foi realizado a 25°C/60% UR. Considerando o pior caso quanto ao local de fabricação do IFA (Irlanda) ou do local de fabricação do medicamento (Porto Rico) em que o IFA for utilizado/armazenado, conforme o Guia de Estabilidade elaborado pela Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization / WHO*) – *Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products*, os estudos de estabilidade de longa duração deveriam ter sido realizados, pelo menos, na condição de armazenamento 30°C / 65% UR. (Zona IVa) já que Porto Rico é de zona climática quente e úmida. Portanto, não é possível garantir que o fármaco atende ao art. 76 da Lei nº 6.360/1976 (*Art. 76. Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semi-elaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde.*). Dessa forma, os estudos apresentados ferem também o art. 22, I, h, da RDC nº. 60/2014:

Art. 22. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:

I - sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA):

(...)

h) estabilidade: um resumo sobre os tipos de estudos conduzidos e os resultados, conforme legislação específica vigente, incluindo os resultados de estudos de degradação forçada e condições de stress e respectivos



procedimentos analíticos, bem como as conclusões sobre o prazo de validade ou data de reteste e material de embalagem.

- A empresa encaminhou apenas os dados dos estudos de estabilidade primários acelerados e de longa duração (até 12 meses) fabricados na Eli Lilly, EUA e não nas empresas Lilly del Caribe, Inc (granel, Porto Rico) e Lilly S.A. (embalagem, Espanha). A ausência dos estudos de estabilidade oriundos do local pleiteado para registro foi considerada crítica. Dessa forma, não houve atendimento à RDC n°. 60/2014, art. 22, X:

X - sobre os estudos de estabilidade do produto terminado:

a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade;

b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original; e

c) resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo;

- Considerando que únicos locais de fabricação pleiteados foram Lilly del Caribe, Inc (granel, Porto Rico) e Lilly S.A. (embalagem, Espanha), a empresa deveria ter submetido, pelo menos, os dados dos estudos de estabilidade acelerado completo e o de longa duração em andamento produzidos em tais locais, por analogia, ao disposto no art. 9 e parágrafo único da RDC n°. 60/2014:

Art. 9º Caso a empresa solicite concomitantemente ao registro a inclusão de mais de um local de fabricação do medicamento ou mais de um local de fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA), deverá apresentar toda a documentação e provas adicionais exigidas na legislação específica vigente de alterações pós-registro.

Parágrafo único. Para os casos em que a legislação específica vigente de alterações pós-registro solicitar a apresentação de protocolo de estudos de estabilidade, para o registro deverá ser apresentado o estudo acelerado completo e o de longa duração em andamento.

- A empresa não apresentou o estudo de perfil de degradação conforme RDC n° 53/2015.
 - i. Conforme art. 4º, § 1º, da RDC n°. 53/2015, deve-se incluir todas as concentrações do medicamento.
 - ii. De acordo com o inciso II do art. 4º da RDC n°. 53/2015 (*Art. 4º O estudo do perfil de degradação forçada deve obedecer aos seguintes requisitos: (...) II - para fins de comparação a execução do estudo deve ser feita também com a formulação, com o placebo e no insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) isolado(s) e associado(s) no caso de associações em dose fixa.*), o estudo de degradação forçada deve ser realizado com o IFA, placebo e formulação (produto acabado), porém só foi encaminhada a degradação do ativo como parte do relatório de validação do método.



Além disso, o estudo de degradação forçada do IFA conduzido para fins de validação do método não atende a RDC n°. 53/2015, pois não foi avaliada a condição de umidade e íons metálicos para o IFA, conforme previsto nos incisos II e VII do art. 5º da RDC n°. 53/2015 e seu parágrafo único (*Art. 5º A empresa deverá apresentar estudos submetendo a amostra às seguintes condições de degradação forçada: (...) II - umidade (...) VII - íons metálicos. Parágrafo único. Caso as condições acima não possam ser empregadas devido às características inerentes à amostra ou não sejam aplicáveis, deve-se justificar tecnicamente a não utilização de qualquer uma dessas condições.*).

- iii. Na maioria das condições do IFA não se observa um nível de degradação previsto na RDC (em geral, em torno de 10%) e não foi enviada qualquer justificativa pela empresa. Por exemplo, não foi observada degradação nas condições ácida, básica e aquecimento. Por isso, também não atende ao art. 6º, §1º e §2º, da RDC n°. 53/2015 (*Art.6º Os estudos de degradação forçada devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação. § 1º Os testes devem promover uma degradação superior a 10% (dez por cento) e inferior àquela que levaria à degradação completa da amostra, comprometendo o teste. § 2º Nos testes em que a degradação for inferior a 10% (dez por cento), a empresa deve apresentar justificativa técnica fundamentada.*). Conforme também o §3º, art. 6º, da RDC n°. 53/2015, deve ocorrer uma extensão adequada de degradação para permitir a avaliação do perfil de degradação do fármaco/ medicamento (*Art.6º Os estudos de degradação forçada devem promover degradação em extensão suficiente a fim de permitir avaliação da formação de produtos de degradação. (...) § 3º Os resultados dos ensaios servirão de suporte para o desenvolvimento e validação da metodologia de análise do(s) produto(s) de degradação formado(s) e para a análise crítica do perfil de degradação do medicamento.*).
- iv. Tampouco foi encaminhada a análise crítica prevista no art. 7º da referida RDC, pois não foram apresentados dados sobre a verificação de pureza de pico do ativo e avaliação dos fatores no estudo de degradação do IFA e medicamento. Destaca-se que a avaliação de pureza apresentada na validação do ativo também não foi considerada satisfatória e necessita ser complementada, conforme arrolado em outras não conformidades.

Art. 7º A análise crítica do perfil de degradação deve contemplar:

I - verificação da pureza cromatográfica do pico do insumo farmacêutico ativo no medicamento; e

II - avaliação dos fatores que podem interferir de alguma forma na estabilidade do medicamento.

- v. Também não há qualquer discussão acerca do balanço de massas por parte da empresa. Conforme já mencionado, de acordo com § 3º, art. 6º, da RDC n°. 53/2015, tais dados serviriam de suporte para o desenvolvimento e validação da metodologia de análise dos produtos de degradação formados. Tal



avaliação é importante para comprovar que o método é adequado para a finalidade pretendida e que é indicativo de estabilidade.

- vi. Recomenda-se que o relatório contenha todas as informações previstas no item 10 do Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (nº 4/2015).
- O § 10, do artigo 22, da Resolução RDC nº. 60/2014 determina que: “§ 10. *Em cumprimento ao inciso VI, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária*”. No processo de solicitação de registro, porém, o importador Eli Lilly do Brasil não apresentou especificações, métodos e laudo analítico de controle de qualidade, tampouco a respectiva validação realizada por essa empresa. Sendo assim, a solicitante não apresentou documentos obrigatórios claramente elencados pela resolução que dispõe sobre o registro de medicamento novos, genéricos e similares (RDC nº. 60/2014) e que estava em vigor no momento de submissão da petição. Uma vez que o inciso II, do art. 2º, da Resolução - RDC nº 204/2005 veda a emissão de exigência técnica para petições instruídas com documentação incompleta, conforme trecho reproduzido a seguir, sugere-se o indeferimento da petição sem emissão de exigência: “II - *não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber. Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição*”.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Verzenio no Diário Oficial de União nº 62 em 02/04/2018, através da Resolução-RE nº 811 de 28/03/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Gedeon Richter do Brasil Importadora, Exportadora e Distribuidora S.A. solicitou registro do produto Esmya (acetato de ulipristal), comprimido, 5mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido contém 5 mg de acetato de ulipristal. Excipientes: manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, talco e estearato de magnésio.

Apresentações solicitadas: 5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 28; 5 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 84; 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 28 e 5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 84.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Esmya não foi concedido pelos seguintes motivos:

- Contrariando o disposto no inciso V do artigo 20 da RDC 60 de 2014, não foi apresentado o CBPF, nem tampouco o protocolo de solicitação de inspeção (parágrafo 4º do mesmo inciso) para a empresa fabricante do medicamento.
- Contrariando o disposto na alínea “d” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014, a empresa peticionante não apresentou documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA.
- Não foi apresentada a comprovação da elucidação da estrutura do IFA, ferindo a alínea “f” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014. 42.
- A descrição da metodologia analítica empregada pela empresa fabricante do IFA para o controle de qualidade do mesmo não foi apresentada, ferindo a alínea “g” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- As validações/verificações dos métodos analíticos empregados no controle de qualidade do IFA pela empresa fabricante do IFA não foram apresentados, ferindo a alínea “g” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014, o artigo 245 da RDC 69 de 2014 e o item 1.7 do Anexo da RE 899 de 2003.
- Não foi apresentado certificado de análise emitido pela empresa fabricante do IFA para pelo menos um lote do IFA, ferindo a alínea “g” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014.



- Não foram apresentadas as especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de referência bibliográfica, pelo fabricante do medicamento, ferindo a alínea “c” do inciso V do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Também não foi apresentada a validação da metodologia analítica adotada pela empresa fabricante do medicamento para o controle de qualidade do IFA, o que fere o disposto no parágrafo nono do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Nos dados dos estudos de estabilidade do IFA apresentados, as condições de temperatura e umidade aplicadas não conferem com as apresentadas no protocolo dos estudos. O protocolo indica o emprego das seguintes condições: $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{UR}$ no estudo de estabilidade de longo prazo; $30\pm 2^{\circ}\text{C}/65\pm 5\%\text{UR}$ no estudo de estabilidade intermediária; e $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{UR}$ no estudo de estabilidade acelerada. Por outro lado, nas planilhas dos dados de estabilidade, é indicado o emprego das seguintes condições: $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ por 24 meses no estudo de estabilidade de longo prazo e $25 \pm 2^{\circ}\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ por seis meses no estudo de estabilidade acelerada. Essa discrepância prejudica a credibilidade das informações e dos dados apresentados, o que impossibilita o cumprimento satisfatório à alínea “g” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- A descrição da metodologia analítica aplicada nos estudos de estabilidade do IFA não foi apresentada, logo, a alínea “h” do inciso I da RDC 60 de 2014 não é atendida. Também não foram apresentadas as validações nem tampouco a comprovação de que tais métodos são indicativos de estabilidade, ferindo o artigo 245 e o 293 da RDC 69 de 2014, além do artigo 58 da RDC 45 de 2012. Logo, os estudos de estabilidade do IFA apresentados não podem ser considerados adequados, o que, conseqüentemente, resulta no não cumprimento da alínea “h” do inciso I do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Tanto para o estudo de fotoestabilidade do IFA quanto para o teste de estresse não foi apresentado protocolo do estudo, não foi indicado o lote testado, nem as especificações e os métodos analíticos empregados. Deste modo, entende-se que não foram atendidas as seções VIII e IX da RDC 45 de 2012 e os estudos de fotoestabilidade e teste de estresse não podem ser considerados satisfatórios.
- Em relação ao controle de qualidade dos excipientes pela empresa fabricante do medicamento, não foi apresentada a descrição da metodologia nem das especificações, contrariando o disposto na alínea “a” do inciso V do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- A empresa fabricante do medicamento não cumpre totalmente a monografia referendada para o controle de qualidade dos excipientes. Logo, conclui-se que a empresa não atende à alínea “a” do inciso V do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Em relação ao controle de qualidade do material de embalagem primária, não foram apresentados as especificações, os métodos analíticos e os certificados de análises para os três materiais propostos para a embalagem primária, ferindo a alínea “b” do inciso VII do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foi apresentada nenhuma documentação arrolada no inciso II do artigo 22 da RDC 60 de 2014, o qual trata do desenvolvimento da formulação.
- Não foi apresentado o relatório de desenvolvimento do método de dissolução, ferindo o disposto no caput do artigo 14 da RDC 31 de 2010.
- Os dossiês de produção apresentados estão no idioma húngaro, o que fere o disposto no artigo 4º da RDC 25 de 2011. Além disso, este fato converge para o não atendimento da alínea “a” do inciso IV do artigo 22 da RDC 60 de 2014.



- Em relação ao processo produtivo, não foi apresentada descrição das etapas do processo de fabricação, incluindo todos os parâmetros utilizados, do controle em processo e dos produtos intermediários, o que contraria o disposto na alínea “d” do inciso IV do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foi apresentada lista dos equipamentos envolvidos na produção, identificados por princípio de funcionamento (classe) e desenho (subclasse) com suas respectivas capacidades, ferindo a alínea “e” do inciso IV do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Também não foi apresentado o controle das etapas críticas com a informação sobre os testes e critérios de aceitação realizados nos pontos críticos identificados no processo de fabricação, além dos controles em processo, ferindo a alínea “f” do inciso IV do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foi apresentado o relatório sumário da validação do processo de fabricação, ferindo a alínea “g” do inciso IV do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foi apresentada a descrição das especificações e metodologias analíticas, além das validações, aplicadas pela empresa fabricante do medicamento no controle de qualidade do produto acabado, ferindo o inciso VI do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- A terceirização do controle de qualidade do produto acabado por parte da empresa importadora fere o artigo 29 da RDC 25 de 2007. Logo, a documentação de controle de qualidade da importadora apresentada não foi considerada adequada à legislação vigente e, conseqüentemente, conclui-se que não foi cumprido o parágrafo 10 do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foram apresentadas as caracterizações dos padrões de referência utilizados nas validações apresentadas pela empresa terceirizada, contrariando o item 1.4 do Anexo da RE 899 de 2003.
- Não foi apresentado o certificado de análise emitido pela empresa importadora, o que fere o disposto no parágrafo 10 do artigo 22 da RDC 60 de 2014.
- Não foi comprovado que os métodos aplicados nos estudos de estabilidade do produto acabado são indicativos de estabilidade, ferindo o inciso II do artigo 304 da RDC 17 de 2010. Frente ao apontado, não é possível aprovar o prazo de validade proposto pela empresa petionante do registro.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Esmya no Diário Oficial de União nº 49 em 13/03/2017, através da Resolução-RE nº 626 de 13/03/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Reckitt Benckiser (Brasil) Ltda. solicitou registro do produto Streplivio (amilmetacresol + álcool diclorobenzílico), pastilha, 0,6mg + 1,2mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada pastilha/dose contém 0,6 mg de amilmetacresol e 1,2 mg de álcool 2,4-diclorobenzílico. Excipientes sabor laranja e vitamina C: ácido ascórbico, ascorbato de sódio, essência de laranja, levomentol, propilenoglicol, ácido tartárico, glicose líquida, sacarose líquida.

Excipientes sabor mel e limão: óleo de menta, óleo de limão, mel, ácido tartárico, glicose líquida, sacarose líquida.

Excipientes sabor menta: xilitol, cool mint sensation/essência de menta, levomentol, spearmint/essência de hortelã, essência de eucalipto, glicose líquida, sacarose líquida.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 4
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 8
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 10
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 12
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 16
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 20
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 24
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 30
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 36
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 40

Display:

- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 100
- ✓ 1.2 MG/DOSE + 0.6 MG/DOSE PAS CT BL AL PLAS TRANS X 200

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Streplivio não foi concedido pelos seguintes motivos principais:



- Em relação ao insumo farmacêutico ativo IFA – Amilmetacresol, a empresa não enviou a documentação solicitada através da notificação de exigência exarada por esta agência, que requereu, em virtude do Art. 209 da Resolução RDC 17/2010, a condução da verificação da metodologia farmacopeica empregada no controle de qualidade.
- Foram submetidos os estudos de estabilidade do IFA amilmetacresol nas condições acelerada (40°C/ U.R 75%) e de longa duração (30°C/75% UR) para os lotes 02174AX10, 02774AX10 e 004773AX10. Em exigência, foi solicitado que a empresa demonstrasse a capacidade indicativa de estabilidade dos métodos adotadas durante os estudos de estabilidade enviados na submissão inicial do produto. Em resposta à notificação, a empresa apresentou dados experimentais em condições de estresse forçado e resultados de três lotes do IFA amilmetacresol submetidos a condições de estabilidade aceleradas de até 50°C. Os dados enviados mostraram que o fármaco amilmetacresol é estável frente a condições de estresse. Os resultados mostraram, ainda, que os produtos de degradação não detectados por cromatografia gasosa (método adotado no estudo de estabilidade), que foram evidenciados nos estudos de degradação forçada através de método de cromatografia líquida (método não incluído no estudo de estabilidade de longa duração apresentado) são formados em condições extremas como, por exemplo, aquecimento a 100°C por quatro semanas ou 70°C em água por quatro semanas. Os produtos de degradação observados nos estudos de estresse forçado não foram verificados nos estudos de estabilidade em condições aceleradas de até 50°C.
- Os estudos de estabilidade dos lotes 02174AX10, 004773AX10, 018224AX10 e 018124AX10 não foram considerados satisfatórios, pela conjunção dos fatores a seguir: variações de teor sem justificativas, e fora da especificação adotada atualmente, não ter sido enviados dados de adequabilidade do método fotométrico de análise de teor para uso nos estudos de estabilidade e o método adotado para impurezas sozinho não ser capaz de indicar a estabilidade do produto, em virtude de não detectar as impurezas de degradação. Embora as impurezas detectadas por HPLC nos estudos de estresse forçado terem aparecidas apenas em condições extremas, a queda pontual em dois lotes, sem a devida justificativa, tornam os resultados não confiáveis.
- Em relação ao insumo farmacêutico ativo IFA – Álcool 2,4-diclorobenzílico, conforme descrito na documentação enviada pela empresa, durante a última etapa de síntese do insumo ativo, a fabricante utiliza solvente de constituição variável. Embora a empresa tenha prestado informações acerca do racional de segurança para a adoção do processo produtivo descrito, apoiando-se na Nota Técnica Conjunta 01/2016 – COIFA/GGMED-COINS/GIMED de 22 de abril de 2016, não foi considerado aceitável o processo produtivo apresentado. Diante do exposto, e em consonância com a nota técnica já citada, a rota de síntese, etapas de purificação/cristalização do fármaco não foi considerada adequada por esta agência.
- As validações dos métodos analíticos do IFA realizadas pelas empresas fabricantes do fármaco não foram consideradas satisfatórias, em linha com a norma vigente RE nº 899/2003, pois não foram avaliados os parâmetros precisão intermediária e robustez dos métodos. A exatidão do método de impurezas não considerou o intervalo linear do método conforme determina o item 2.7.3 da Resolução RE nº 899/2003, que diz que a exatidão do método deve ser determinada após o estabelecimento da linearidade, do intervalo linear e da especificidade do mesmo, sendo verificada a partir de, no mínimo, 9 (nove) determinações contemplando o intervalo linear do procedimento, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada.
- Foi solicitado a empresa, também em item de exigência, o envio do estudo de estabilidade do IFA álcool 2,4-diclorobenzílico incluindo tabelas com resultados numéricos e dados brutos



representativos obtidos durante o estudo de estabilidade de longa duração. Não obstante, os estudos de degradação forçada conduzidos deveriam ter sido enviados detalhados e acompanhados de dados brutos e análise de pureza espectral dos picos obtidos e, também, da análise dos resultados alcançados para as degradações conduzidas e discussão sobre balanço de massa. Em resposta, a empresa enviou as tabelas com resultados dos estudos de estabilidade. Entretanto, os dados brutos representativos, análise de pureza espectral dos picos e análise relacionada aos resultados obtidos nos estudos de degradação forçada não foram providos assim, considerou-se o item de exigência não cumprido.

- Motivos ligados aos excipientes empregados na formulação: requereu-se da empresa, em notificação de exigência, o envio das especificações, métodos analíticos e laudo analítico para todos excipientes, acompanhados de referência bibliográfica, realizados pelo fabricante do medicamento, com objetivo de atender a alínea “a” do inciso V do Art. 22 da RDC nº 60/2014. Em resposta, a empresa declarou não possuir os laudos para as matérias-primas: ácido ascórbico, ascorbato de sódio, propilenoglicol, ácido tartárico, essência de laranja – boodorange PHL 105288, empregadas no produto sabor laranja. Para o produto sabor menta, não foram enviados os laudos dos insumos óleo de eucalipto, xilitol, cool mint sensation 501525T e spearmint 501495T. Para o produto sabor mel e limão, não foram enviados os laudos do óleo de menta, óleo de limão e ácido tartárico.
- Motivos relacionados ao produto acabado Streplivio, solicitou-se à empresa que adequasse o procedimento de validação de metodologia analítica analisando a precisão dos métodos de análise de teor e produtos de degradação nas pastilhas (produtos acabados) através de, no mínimo, 9 (nove) determinações, contemplando o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa, média e alta, com 3 (três) réplicas cada ou mínimo de 6 determinações a 100% da concentração do teste, conforme descreve o item 2.4.1 do anexo da Resolução Re 899/2003. A empresa efetuou a análise de precisão do método, de acordo com o relatório de validação analisando 6 vezes a mesma amostra, ou seja, a precisão não foi analisada em seis amostras preparadas independentes. O procedimento não atende a norma e os resultados obtidos não traduzem precisão do método.
- Ainda com relação a metodologia analítica, solicitou-se que empresa enviasse estudos que demonstrassem que os métodos utilizados nos estudos de estabilidade dos três produtos (sabor laranja vitamina C, sabor mel e limão e sabor menta) eram adequados, ou seja, indicativo de estabilidade. Em resposta à solicitação, a empresa esclarece que um novo método HPLC foi desenvolvido pela fabricante para identificação e teor de amilmetacresol, álcool 2,4-diclorobenzílico e produtos de degradação associados no produto acabado, que será empregado em ambos os testes de liberação e estabilidade. Esse método está atualmente em fase de validação e a empresa enviou o protocolo de validação do método. Segundo a empresa, o novo método está sendo utilizado para conduzir os estudos de degradação forçada no placebo e no produto acabado. No entanto, o relatório de validação não foi enviado. A proposta de envio posterior do relatório de validação não pode ser considerada, pois não cumpre o exposto do art. 7º da Resolução nº 204/2005.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão



A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Streplivio no Diário Oficial de União nº 41 em 01/03/2017, através da Resolução-RE nº 547 de 23/02/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Laboratórios Ferring Ltda solicitou registro do produto Duratocin (carbetocina), solução injetável intravenosa, 100 mcg/ml, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada frasco é envasado com 1,28g da solução para assegurar um volume extraível de 1,0ml. Excipientes: metionina (l-metionina), ácido succínico, manitol, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 100 MCG/ML SOL INJ IV CT 5 FR VD TRANS X 1 ML.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Duratocin não foi concedido pelos seguintes motivos:

2.1. MOTIVOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO DE QUALIDADE:

- Ausência de metodologias de análise do insumo farmacêutico ativo e respectivas validações por parte do fabricante do medicamento, contrariando a alínea c, inciso V e parágrafo 9º do art. 22, RDC nº 60/2014.
- Ausência de validações das metodologias de análise e certificado de análise do produto acabado por parte do importador, contrariando o parágrafo 10º, art. 22 da RDC nº 60/2014.

2.2. MOTIVOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA:

Na documentação apresentada, a empresa alega que os resultados dos estudos conduzidos comprovam que a carbetocina oferece vantagens significativas em relação aos produtos atualmente disponíveis em eficácia e segurança para o tratamento da atonia uterina pós-parto. Entretanto, após avaliação dos dados apresentados verificou-se que:

- No estudo CLN 6.3.9, a dose de ocitocina utilizada (dose de 5UI imediato e 20 UI em 8 horas) não é a dose recomendada para profilaxia da atonia uterina pós-parto pelos guias da Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelas Sociedades Internacionais de ginecologia e obstetria (10 UI IM ou EV após



o nascimento do bebê). Ressalta-se ainda que o grupo tratado com ocitocina apresentou maior número de casos de gestação gemelar (4%) e grávidas com Diabetes Gestacional (8,5%) que o grupo tratado com carbetocina, que são reconhecidamente fatores de risco para atonia uterina, o que pode representar um viés na randomização dos grupos, e representar um impacto nos resultados clínicos do estudo.

- No estudo CLN 6.3.6, o estudo tem um tamanho amostral pequeno, o que reduz a relevância estatística dos dados. Ressalta-se ainda que a dose de ocitocina utilizada (dose de 32,5UI/16h) não é a dose recomendada para profilaxia da atonia uterina pós-parto pelos guias da OMS e das Sociedades Internacionais de ginecologia e obstetrícia (10 UI IM ou EV após o nascimento do bebê).

Os dados apresentados tentam demonstrar os benefícios da carbetocina para o tratamento da atonia uterina pós-parto, entretanto em nenhum dos estudos apresentados foi utilizado para comparação com a carbetocina a dose recomendada de ocitocina pelos guidelines da OMS e Sociedades Internacionais de ginecologia e obstetrícia (10 UI IM ou EV após o nascimento do bebê), não permitindo a conclusão de superioridade da carbetocina. Foram utilizadas doses de ataque menor que a recomenda (5UI) em alguns estudos dose de manutenção.

Diante das considerações apresentadas pelo consultor *ad hoc*, e visto que as doses de ocitocina utilizadas como comparador nos estudos apresentados pela empresa são inferiores às doses recomendadas pelos guias internacionais para a profilaxia da hemorragia pós-parto, a Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) entende que os relatórios clínicos apresentados não suportam a afirmação da empresa que a carbetocina apresentaria vantagens significativas em eficácia e segurança quando comparada aos produtos atualmente disponíveis para a prevenção da atonia uterina e do sangramento excessivo após o parto por cesariana eletiva.

Assim, não foi possível estabelecer qual seria o papel na prática clínica para o produto proposto, além de não haver um claro perfil de risco/benefício frente às terapias atualmente disponíveis no país.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Duratocin no Diário Oficial de União nº 160 em 21/08/2017, através da Resolução-RE nº 2.198 de 17/08/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2017, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Meda Pharma Importação e Exportação de Produtos Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto Rino-Lastin (cloridrato de azelastina), solução spray nasal 1 mg/mL na vigência da RDC 136/2003.

Cada ml de solução spray contém 1 mg de cloridrato de azelastina, equivalente a 0,9 mg de azelastina base. Excipientes: hipromelose, edetato dissódico, ácido cítrico anidro, fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, cloreto de sódio, água purificada.

Apresentações solicitadas: 5, 10, 17 e 20 mL.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Rino-Lastin não foi concedido resumidamente pelos seguintes motivos:

- Ausência de comprovação de que os métodos utilizados nos estudos de estabilidade do fármaco são indicativos de estabilidade, em desacordo com a RDC 45/2012;
- Ausência da apresentação da verificação dos métodos de teor e impurezas do fármaco;
- O método para solventes residuais do fármaco não foi apresentado, tampouco sua validação;
- Foram observados resultados fora de especificação nos estudos de estabilidade do fármaco;
- As validações de métodos analíticos do medicamento apresentadas utilizaram produto com formulação diferente da pleiteada para registro. De acordo com os artigos 81 e 85 da RDC nº 48/2009 estabelece que para alterações moderadas e maiores de excipientes na formulação devem ser apresentados os relatórios de validação do novo método analítico do produto acabado. Adicionalmente, o artigo 518, da seção VIII, do capítulo IX, da RDC nº 17/2010 estabelece que a revalidação após mudança deve ser realizada quando a mudança puder afetar o processo, procedimento, qualidade e/ou características do produto. Desta forma entende-se que a empresa deveria ter realizado a validação ou revalidação dos métodos analíticos com a nova formulação;
- A ausência de comprovação dos métodos analíticos propostos e indicativo de estabilidade inviabilizaram a avaliação dos resultados obtidos no estudo de estabilidade, não sendo



possível estabelecer um prazo de validade para o medicamento de acordo com os critérios estabelecidos pela RE 1/2005;

- Ausência dos relatórios de validação dos métodos analíticos propostos para controle de qualidade do importador;
- A justificativa técnica apresentada para solicitar a isenção do estudo de foto estabilidade não foi considerada satisfatória de acordo com o estabelecido na norma;
- Não foi apresentada a discussão técnica sobre a presença e monitoramento de solventes residuais nos excipientes utilizados na produção do medicamento;
- A ordem de embalagem referente a um dos lotes do medicamento foi apresentada em idioma alemão, contrariando a RDC 25/2011.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Rino-Lastin no Diário Oficial de União nº 73 em 18/04/2016, através da Resolução-RE nº 950 de 14/04/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1719056/16-8, de 06/05/2016, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Shire Farmacêutica Brasil Ltda solicitou registro do produto Intuniv (cloridrato de guanfacina) comprimido de liberação modificada 1 mg, 2 mg, 3 mg e 4 mg na vigência da RDC 136/2003.

Cada comprimido de liberação modificada contém 1,14 mg de cloridrato de guanfacina, equivalente a 1 mg de guanfacina base. Excipientes: hidromelose, copolímero de ácido metacrílico, celulose microcristalina silicificada de alta densidade, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, behenato de glicerilo, ácido fumárico.

Apresentação solicitada: 30 comprimidos.

Cada comprimido de liberação modificada contém 2,28 mg de cloridrato de guanfacina, equivalente a 2 mg de guanfacina base. Excipientes: hidromelose, copolímero de ácido metacrílico, celulose microcristalina silicificada de alta densidade, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, behenato de glicerilo, ácido fumárico.

Apresentação solicitada: 30 comprimidos.

Cada comprimido de liberação modificada contém 3,42 mg de cloridrato de guanfacina, equivalente a 3 mg de guanfacina base. Excipientes: hidromelose, copolímero de ácido metacrílico, celulose microcristalina silicificada de alta densidade, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, behenato de glicerilo, ácido fumárico, corante verde.

Apresentação solicitada: 30 comprimidos.

Cada comprimido de liberação modificada contém 4,56 mg de cloridrato de guanfacina, equivalente a 4 mg de guanfacina base. Excipientes: hidromelose, copolímero de ácido metacrílico, celulose microcristalina silicificada de alta densidade, lactose monoidratada, povidona, crospovidona, behenato de glicerilo, ácido fumárico, corante verde.

Apresentação solicitada: 30 comprimidos.



2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa SHIRE FARMACÊUTICA BRASIL LTDA apresentou relatório de ensaios clínicos que avaliaram a eficácia terapêutica do medicamento no tratamento de crianças e adolescentes com TDAH, entre estudos clínicos fase I, II, III, de acordo com a legislação específica e conforme documentação requerida na alínea d, Item II.2 da RDC nº 136 de 29 de maio de 2003.

Entretanto, os dados apresentados como prova de eficácia IntunivTM (cloridrato de guanfacina) foram contestadas em diversos pontos:

- Nos estudos em curto prazo, não foi demonstrada a eficácia em pacientes entre 13 e 17 anos, mesmo dentro da faixa de dose ajustada ao peso considerada eficaz pela empresa;
- No estudo apresentado pela empresa para embasar a eficácia na população entre 13 e 17 anos, a diferença na pontuação total da escala ADHD-RS-IV entre os grupos placebo e IntunivTM, apesar de estatisticamente significativa, é menor que a diferença considerada pela empresa como melhora mínima clinicamente relevante;
- Um dos estudos apresentados pela empresa como pivotais para comprovação de eficácia em curto prazo apresenta um importante viés na randomização dos pacientes, visto que o grupo placebo apresenta um maior número de pacientes com o subtipo desatento de TDAH, que em estudo anterior demonstrou ter menor resposta ao tratamento com IntunivTM, o que pode ter superestimado a diferença entre os grupos de tratamento;
- Nos estudos em longo prazo, as taxas de descontinuação chegam a 80% dos pacientes, e as medianas de tempo de exposição dos pacientes foram de 5,95 meses e de 9,3 meses, e não suportam a eficácia de 24 meses de tratamento como pleiteado pela empresa;
- Os estudos em longo prazo foram estudos abertos e sem braço comparador, o que pode representar um importante viés na interpretação dos dados, diante da subjetividade do parâmetro de eficácia primário e do importante efeito placebo no tratamento de TDAH;
- Considerando a diversidade de formulações utilizadas na condução do estudo apresentado para embasar a eficácia de IntunivTM em associação à psicoestimulantes e que cada formulação pode apresentar perfis distintos de resposta, a Anvisa entende que o resultado da análise global dos dados não deve ser utilizado para embasar a associação de IntunivTM a qualquer um dos ativos isoladamente;
- O estudo de associação foi conduzido com os medicamentos disponíveis no mercado americano, e a análise conduzida pela empresa considerando apenas os produtos disponíveis no Brasil não demonstrou dados estatisticamente suficientes para embasar a eficácia da associação de guanfacina aos psicoestimulantes disponíveis no mercado nacional;
- As diferenças na pontuação total da escala ADHD-RS-IV demonstradas entre os grupos tratados com IntunivTM associado a psicoestimulantes e o grupo tratado com placebo e psicoestimulantes apesar de consideradas estatisticamente significativas, são menores que a diferença apontada pela empresa como melhora mínima clinicamente relevante.

Corroborando com as inconsistências dos dados de eficácia a conclusão de uma das referências apresentadas pela própria empresa que afirma que não foram apresentadas comparações diretas entre



a eficácia de guanfacina com outras drogas ou outras terapias disponíveis para o tratamento de TDAH, e por isso é difícil precisar qual seria o papel de IntunivTM na terapia do TDAH.

No que tange à avaliação do risco relacionado ao tratamento, merece destaque a ausência de uma avaliação robusta sobre os possíveis riscos no desenvolvimento físico e cognitivo do tratamento em longo prazo, visto ser consenso entre os dados da literatura e a argumentação da empresa que o TDAH é uma condição clínica em geral de tratamento contínuo estendido até a idade adulta.

Diante do conhecimento científico atual, os dados apresentados não foram considerados suficientes para excluir a possibilidade de um impacto negativo do tratamento com IntunivTM sobre a secreção de insulina e sobre a função adrenal, fenômenos farmacodinamicamente plausíveis com o mecanismo de ação de guanfacina e relatados na literatura científica.

Assim, considerando as deficiências metodológicas e clínicas dos estudos apresentados para embasar a solicitação de registro, diante das incertezas sobre a segurança do uso de IntunivTM em longo prazo sobre o desenvolvimento físico e cognitivo das crianças e adolescentes e considerando as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de TDAH, a Anvisa entende que os supostos benefícios de IntunivTM não superam os riscos potenciais identificados nos estudos apresentados pela empresa e na literatura científica, sendo a relação benefício/risco considerada **desfavorável**.

Os dados de eficácia apresentados pela empresa foram considerados insuficientes e o perfil de segurança do tratamento em longo prazo não foi consistentemente estabelecido. Em um contexto geral, não foi demonstrado que os efeitos favoráveis sobreponham os potenciais efeitos negativos de IntunivTM.

No que tange à avaliação de tecnologia farmacêutica, os dados apresentados foram analisados e considerados satisfatórios.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Intuniv no Diário Oficial de União nº 111 em 13/06/2016, através da Resolução-RE nº 1.547 de 10/06/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1977310/16-2, de 23/06/2016, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA solicitou registro do produto Viberzi (eluxadolina), comprimidos revestidos, 75 mg e 100 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada comprimido contém 75 mg ou 100 mg de eluxadolina. Excipientes: celulose microcristalina, manitol, crospovidona XL 10, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, revestimento opadry II bege (dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, álcool polivinílico – parcialmente hidrolisado, macrogol – polietilenoglicol) e água purificada.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 75 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 8
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 14
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 28
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 32
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56
- ✓ 75 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 112
- ✓ 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 8
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 14
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 28
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 32
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56
- ✓ 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 112

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Viberzi não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- Na petição inicial, não foram anexadas as validações/verificações/transferências dos métodos analíticos realizadas pelo importador e também não foram apresentados os certificados de



análise de todas as concentrações pleiteadas do produto acabado, emitidos pela empresa importadora.

- Em Notificação de exigência, foi solicitado à empresa as validações/verificações/transfências dos métodos analíticos realizadas pelo importador bem como o certificado de análise das concentrações pleiteadas do produto acabado, emitido pela empresa importadora.
- No cumprimento da exigência, a empresa informou que o produto VIBERZI da Allergan é fabricado pela Patheon nos Estados Unidos e é comercializado na Europa, Canadá, além dos Estados Unidos. Como parte do sistema de qualidade da Allergan, o produto VIBERZI é analisado antes da sua comercialização no laboratório central da empresa localizado no site da Allergan em Weiterstadt, Alemanha. Os laboratórios da Allergan fazem parte do mesmo Sistema da Qualidade e no caso do produto VIBERZI, foi encaminhada a transferência realizada com o site da Weiterstadt, onde os resultados demonstram que a transferência dos métodos ocorreu com sucesso. Além dos relatórios da transferência foram encaminhados os Certificados de Análise emitidos para cada concentração do produto acabado (75 mg e 100 mg) de dois lotes fabricados e já comercializados no Canadá. Para o Brasil, foi informado que o mesmo processo será realizado no controle de qualidade do produto importado.
- A referida documentação apresentada trata-se de transferência de metodologia para análise de comprimidos de eluxadolina de 75 mg e 100 mg entre os seguintes laboratórios: “From Patheon Pharmaceutical, Cinconnati, OH, U.S.A. To Warner Chilcott, Weiterstadt, Germany”. Os certificados de análise do produto acabado apresentados para o cumprimento da exigência foram de análises realizadas pelo laboratório Warner Chilcott, localizado na Alemanha.
- Desta forma, uma vez que não foram apresentadas as validações/verificações/transfências dos métodos analíticos realizadas pela empresa importadora, assim como os certificados de análise de todas as concentrações pleiteadas do produto acabado emitidos pela empresa importadora, o registro do medicamento em questão não poderá ser concedido, por não ter tido a qualidade assegurada, baseado nas seguintes normativas que embasam o registro de medicamentos:

Lei nº 6360/1976: Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos.

II - Que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.

RDC nº 60/2014: Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.

Art. 22. No ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo as seguintes informações:



§ 10. Em cumprimento ao inciso VI, além dos dispositivos anteriores, as empresas que pretendam importar medicamentos terão que apresentar metodologia e laudo analítico de controle de qualidade físico-química, química, microbiológica e biológica e respectivas validações, realizados pelo importador, de acordo com a forma farmacêutica do produto acabado, granel ou na embalagem primária.

RDC nº 10/2011: Dispõe sobre a garantia da qualidade de medicamentos importados e dá outras providências.

Art. 5º A empresa importadora é responsável pela qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que importar.

Art. 8º Todas as importadoras devem possuir laboratório de controle de qualidade e local de armazenamento adequados às respectivas Boas Práticas, bem como capacidade técnica e operacional para realizar as atividades necessárias.

Art. 9º O laboratório próprio da importadora situado em território nacional é responsável pela realização de ensaios completos de controle de qualidade, em conformidade com o registro do medicamento na ANVISA, para cada carga recebida, lote a lote, de todos os medicamentos importados.

Parágrafo único. Não será permitida a contratação de serviços de terceiros para a realização de ensaios de controle de qualidade, salvo nos casos previstos em legislação vigente.

- Ademais, foi solicitado na Notificação de Exigência, a apresentação de documentação que já deveria ter sido apresentada no ato do protocolo de pedido de registro do medicamento, conforme estabelecido na RDC nº 60/2014, e a documentação foi novamente não apresentada. Desta forma, confirma-se o indeferimento da petição, conforme a RDC nº 204/2005, “*Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento*”.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Viberzi no Diário Oficial de União nº 179 em 17/09/2018, através da Resolução-RE nº 2.491 de 13/09/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1009029/18-1, de 17/10/2018, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



R1

11/01/2018

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto Tofranil Pamoato (embonato de imipramina) cápsula dura 75 e 150 mg na vigência da RDC nº 136/2013.

Cada cápsula de Tofranil Pamoato, contém 112,5 e 225 mg de embonato de imipramina, equivalentes a 75 e 150 mg de imipramina. Excipientes: amido, estearato de magnésio, talco.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20
- ✓ 75 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30
- ✓ 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 20
- ✓ 150 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 30

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Tofranil não foi concedido pelos seguintes motivos:

A empresa não cumpriu todas as exigências exaradas, o que enseja o indeferimento, conforme art. 11 da RDC 204/2005:

- Foi solicitado, por meio de exigência, que a empresa esclarecesse se o fabricante do insumo farmacêutico ativo, a formulação, o princípio de funcionamento e o desenho dos equipamentos, o local de produção e o processo de produção dos lotes dos medicamentos aplicados nos ensaios clínicos são os mesmos dos lotes do medicamento produzidos atualmente. Em resposta ao item de exigência, a empresa esclarece que por ser um produto com desenvolvimento muito antigo, cujo registro inicial data de 1980, não é possível resgatar as informações de desenvolvimento farmacotécnico na época da realização do estudo clínico.
- Foi solicitado também, informar se a empresa realiza a quantificação de solventes residuais no controle de qualidade dos excipientes e do fármaco embonato de imipramida, de forma que o somatório de um determinado solvente não extrapole os limites aceitáveis no medicamento. A empresa informou no cumprimento de exigência que está aguardando o envio das informações e, que tão logo sejam recebidas, serão apresentadas a esta Agência. Logo, a



empresa não apresentou no processo de registro evidências de que os níveis de solventes residuais presentes no produto final são seguro para uso humano.

- No relatório de validação para o ensaio de teor, o parâmetro especificidade não foi validado de forma satisfatória, uma vez que, que não ficou demonstrado que o método é seletivo devido à ausência do estudo de degradação forçada do produto acabado ou avaliação com amostra contaminada com quantidades apropriadas de impurezas. Foi solicitado ainda, o relatório de desenvolvimento do método de dissolução e um estudo de degradação forçada a fim de comprovar a ausência de produtos de degradação no produto acabado. A empresa esclarece no cumprimento de exigência que está discutindo a realização desses ensaios com o fabricante do medicamento. A documentação referente a validação dos métodos analíticos citados acima não está em consonância com a RE nº 899/2003, logo, considera-se que as metodologias apresentadas não foram validadas adequadamente.
- Também foi solicitado à empresa, o envio de dossiê de produção e o controle em processo de um lote do medicamento Tofranil Pamoato cápsula dura 75mg e um lote do medicamento Tofranil Pamoato cápsula dura 150mg produzidos recentemente. Além disso, envio de laudo de controle de qualidade referente aos produtos acabados. O dossiê de produção e controle em processo referente a um lote do produto Tofranil Pamoato cápsula dura de 150mg foram apresentados no cumprimento de exigência. No entanto, em relação ao produto Tofranil Pamoato cápsula dura de 75mg, a empresa informa que está aguardando o envio pelo fabricante do medicamento dos dossiês mais atuais e, tão logo sejam recebidos, serão apresentados a esta Agência. A apresentação do relatório de produção para fins de registro é prevista no item m, parte II do anexo da RDC nº 136/2003, logo, a empresa não atendeu a norma de registro para apresentação do produto Tofranil Pamoato cápsula dura de 75mg.
- Foi verificada uma divergência na descrição da especificação do ensaio de aparência visual/aspecto para produto acabado Tofranil Pamoato cápsula dura de 75mg e 150mg no controle em processo e no controle de qualidade do produto, assim, foi solicitado esclarecimentos. Em resposta ao questionamento, a empresa informa no cumprimento de exigência que está aguardando o fabricante do medicamento esclarecer tal especificação e, tão logo seja recebido o esclarecimento será apresentado à esta Agência. Cumpre informar que o não cumprimento da exigência técnica acarreta o indeferimento da petição, conforme previsto no art. 11 da RDC nº 204/2005.
- E ainda, o fármaco utilizado na produção do medicamento objeto de registro foi reprovado pela Coordenação de Registro de Insumo Farmacêutico Ativos.

Após avaliação dos dados apresentados para a comprovação de segurança e eficácia, foram observadas as seguintes não conformidades:

Análise dos artigos científicos selecionados (estudos pivotais)

Foram apontados vieses e outras fragilidades em relação aos estudos clínicos pivotais. Benefícios clínicos obtidos nestes estudos devem ser interpretados com cautela, uma vez que grande parte dos problemas detectados está relacionada à intervenção (pamoato de imipramina) e à metodologia para condução dos estudos.

A literatura enviada não foi representativa de todas as fases de estudos clínicos necessários para se traçar o perfil de eficácia e segurança do produto (estudos de fase I, II e III, acompanhados dos respectivos relatórios clínicos).



A literatura enviada não foi acompanhada de avaliação crítica da própria empresa. Também não foram detectados: os motivos de aqueles artigos terem sido eleitos como pivotais pela empresa; os sítios de busca (por exemplo, Pubmed, Embase, Biblioteca virtual de saúde) dos quais os textos foram extraídos; os termos de busca utilizados para encontrar a evidência pertinente.

- Não existem evidências científicas de estudos pivotais para o tratamento com pamoato de imipramina nas seguintes indicações terapêuticas já aprovadas: transtorno do pânico; condições dolorosas crônicas.
- Verificou-se ausência de informações relacionadas à forma farmacêutica empregada nos estudos para pamoato de imipramina.
- Os estudos pivotais indicados não descreveram qual foi o sal empregado (se cloridrato de imipramina ou pamoato de imipramina).
- Não obediência aos critérios de inclusão de estudo (inclusão de população não permitida, de acordo com informação da própria publicação).
- Falta de clareza nas publicações enviadas em relação ao escalonamento de dose e em qual etapa do tratamento seria empregado o sal pamoato.
- Retirada de pacientes de estudo (devido à melhora clínica significativa), configurando acompanhamento indevido de *follow up* e viés na obtenção dos resultados dos estudos.
- O tempo de tratamento eleito nos estudos não foi justificado nas publicações;
- Desequilíbrio nos fatores de prognóstico basais entre os braços de tratamento;
- Não cumprimento das avaliações longitudinais programadas.
- Falta de indicação nas publicações sobre a condução dos estudos com observância de preceitos éticos.
- Falta de indicação nas publicações sobre a condução dos estudos com observância de boas práticas clínicas.
- Embora a indicação de depressão pleiteada para empresa era de “todas as formas de depressão (...)”, não houve abrangência de todas as populações nos estudos pivotais enviados, como, por exemplo, “depressão associada com distúrbios de personalidade ou de alcoolismo crônico” (indicação contida na bula do profissional de saúde); em alguns estudos selecionados, essas populações, inclusive, foram critérios de exclusão de participação no estudo.
- No caso de estudos randomizados, não houve descrição do método de randomização utilizado.
- Não foi identificado nas publicações científicas se a análise das populações era por protocolo ou por intenção de tratar.
- As publicações científicas não indicavam se a administração do medicamento ocorria na condição em jejum ou alimentado.
- As publicações científicas não descreveram os métodos estatísticos para avaliação dos desfechos.

Análise dos textos de bula do medicamento (bula do paciente e bula do profissional de saúde).



- A posologia proposta inclui uso do medicamento com ou sem alimentos; entretanto, após análise de documentação enviada (arquivo “visão geral clínica”) informação relacionada à absorção inadequada do medicamento, quando administrado em jejum. Portanto, a petição carece de evidência que apoie a assertiva de texto de bula para uso do medicamento com ou sem alimentos.
- Algumas referências citadas no texto de bula no campo “resultados de eficácia” não eram informações oriundas dos estudos classificados pela empresa como pivotais; adicionalmente, a maioria das evidências descritas em “resultados de eficácia” não atendeu aos critérios de inclusão para avaliação da qualidade da evidência.
- O campo “resultados de eficácia” apresenta informações relativas à imipramina e antidepressivos tricíclicos em geral, sem informar o sal de imipramina utilizado nestes estudos; além disso, as faixas de doses apresentadas são incompatíveis com as dosagens de pamoato de imipramina de 75mg.
- Não houve referência explícita à eficácia do sal de pamoato de imipramina nos estudos (como já pode ser constatado na descrição da evidência dos estudos pivotais); muitas descrições informam a eficácia da classe de medicamentos tricíclicos.
- Não existe previsão de tempo de tratamento para o alcance da melhora clinicamente significativa nas seguintes indicações: depressão e síndromes depressivas; e condições dolorosas crônicas. Ressalta-se que o tempo de tratamento deveria refletir a melhor evidência disponível apresentada pela empresa, ou seja, o tempo de seguimento para obtenção de melhora nos desfechos clínicos dos estudos pivotais com pamoato de imipramina.
- Houve descrição de tratamento de transtorno do pânico com agorafobia, a qual configura indicação distinta da indicação já aprovada.
- Assim como constatado nos estudos selecionados para análise (estudos pivotais), as evidências nos estudos descritos no texto de bula do profissional de saúde, campo “resultados de eficácia”, não são suficientes para apoiar as indicações propostas para o medicamento.
- A indicação “condições dolorosas crônicas” (texto de bula do profissional de saúde) foi descrita na plataforma de registro eletrônico como “dor não classificada em outra parte”, o que gerou confusão quanto à interpretação de qual seria indicação terapêutica para uso do medicamento. De acordo com a Classificação Internacional de Doenças da OMS, a expressão “dor não classificada em outra parte” inclui: dor, não classificada em outra parte (não inclui dor relacionada a um órgão ou uma região corporal); dor aguda; dor crônica intratável; outra dor crônica; dor não especificada. As evidências contidas no campo “resultados de eficácia” do texto de bula empresa deveriam refletir as condições dolorosas contidas nesta definição da OMS; dessa maneira, entende-se que “dor não classificada em outra parte” não pode ser generalizada para todos os casos de dor descritos em “resultados de eficácia”.
- As evidências de estudos pivotais selecionados para análise (conforme critérios já explicitados) não suportam as indicações de texto de bula de “dor não classificada em outra parte”, “todas as formas de depressão; e transtorno do pânico; condições dolorosas crônicas.



- Em relação ao uso do medicamento em pacientes pediátricos (maiores de 5 anos de idade): após revisão da literatura científica enviada, conclui-se que não existem evidências suficientes na bula do profissional de saúde para o uso do medicamento em crianças (e esta informação está indicada “USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS”). A própria bula, em outro campo (“posologia e modo de usar”) cita que “Tofranil Pamoato não deve ser administrado em crianças e adolescentes por ter seu potencial de superdose aguda aumentado, em decorrência da alta potência unitária por cápsula”.
- Não foram descritas informações de possíveis efeitos do pamoato de imipramina na função reprodutiva (testes de toxicidade reprodutiva).
- Constatou-se falta de clareza em relação ao emprego considerado mais efetivo para o sal pamoato de imipramina no tratamento das condições clínicas. A bula cita apenas o uso de Tofranil Pamoato® em substituição a Tofranil quando as doses superarem 75mg (por exemplo, no uso em pacientes ambulatoriais de depressão);
- O texto de bula apresenta linguagem pouco esclarecedora ao indicar o uso de Tofranil® e Tofranil Pamoato®, muitas vezes levando à confusão para identificação de qual destes produtos deve ser usado (por exemplo, no item que descreve a posologia em pacientes hospitalizados com depressão).
- A seguinte informação do texto contido em posologia e modo de usar admite uso do medicamento na terapia de manutenção, a fim de se evitarem recaídas (“Após a resposta ter sido obtida, a terapia de manutenção deve ser continuada na dose ideal para evitar a recaída”). Entretanto, não foram encontradas evidências de uso deste medicamento como terapia de manutenção.
- A empresa cita, em “posologia e modo de usar”, o uso de “drágeas de Tofranil Pamoato” (o que leva a uma falta de clareza na interpretação de qual medicamento é realmente indicado naquela condição (forma farmacêutica drágea não pleiteada na petição de registro).
- Não foram encontradas evidências científicas na bula do profissional de saúde (campo “resultados de eficácia”) que justificassem o escalonamento de dose para as indicações terapêuticas contidas em “posologia e modo de usar”.

Análise do documento “relatório de experimentação terapêutica” (visão geral clínica) e resumo clínico

- Há informação relativa ao uso do medicamento em crianças (acima de 5 anos), para o tratamento de terror noturno e enurese noturna. Entretanto, não há evidência suficiente na documentação enviada para a empresa que apoie o uso deste medicamento em pediatria. Ressalta-se que a própria bula do medicamento contraindica o uso de Tofranil Pamoato® em crianças.
- O documento reforça o dado sobre absorção inadequada do pamoato de imipramina na condição alimentado, mas mesmo assim informa a administração com e sem alimentos no texto de bula do profissional de saúde.



- A seguinte assertiva, descrita no documento, não pode ser comprovada: “o presente documento [visão geral clínica] resume os resultados de estudos clínicos publicados sobre o pamoato de imipramina, desde a aprovação regulamentar inicial” – o que encontramos no documento são partes do texto de bula do Tofranil Pamoato, em especial nos seguintes subitens do documento: ‘1.4 indicações e dosagens recomendadas’, ‘2. eficácia clínica por indicação’, ‘3. segurança’. Este documento deveria ser norteador do texto de bula, ou seja, as evidências estudadas pela empresa deveriam refletir as indicações, posologias e informações relativas à segurança, e não o contrário.
- De acordo com a Aspen Pharma: “Tofranil teve seu registro internacional em março de 1958 e o seu registro no Brasil em 15 de abril de 1959. O último relatório periódico de farmacovigilância (RPF), preparado pela Novartis, data de 11 de agosto de 2011”. De acordo com esta frase, a empresa deixa evidência de que não foram documentados em relatório dados dos últimos 5 anos para “Tofranil Pamoato”. Para fins de deferimento de petição, entende-se que devem ser enviados dados consolidados que incluam histórico recente de uso do medicamento Tofranil Pamoato. Considera-se, portanto, que este documento está não conforme.
- Considerando os dois pontos supracitados, relativos às questões de segurança do medicamento (RPF desatualizado e cópia das informações de segurança do texto de bula), optou-se por não citar neste Parecer dados de segurança, porque possivelmente não trariam informações suficientes para o julgamento do perfil de segurança do medicamento.
- Uso do medicamento em pacientes pediátricos (maiores de 5 anos de idade): não existem evidências suficientes neste documento que permitam o uso de Tofranil Pamoato em pediatria.
- O documento em questão (visão geral clínica) deveria trazer revisão de toda a literatura científica pertinente enviada, especificamente estudos pivotais (de fato). Observou-se que nem todas as literaturas citadas no documento foram enviadas pela empresa.
- Metade das informações apresentadas neste documento (visão geral clínica) não veio acompanhada das devidas referências bibliográficas.

Análise do documento “visão geral não clínica”

- Após análise da documentação enviada, observou-se que os dados toxicológicos contidos no documento visão geral não clínica referem-se ao sal cloridrato de imipramina e à base imipramina.
- Embora não haja exigência explícita na norma que rege o registro de medicamentos novos, relativa à condução de estudos não-clínicos no sal específico que se pretende registrar, entende-se que dados toxicológicos com o sal pamoato de imipramina sejam necessários; a literatura científica relata atividade biológica do pamoato/ácido pamoico^{1,2}, o que

¹ Richard R. Neubig. Mind Your Salts: When the Inactive Constituent Isn't, *Mol Pharmacol* 78:558–559, 2010

² Pingwei Zhao et al. Targeting of the Orphan Receptor GPR35 by Pamoic Acid: A Potent Activator of Extracellular Signal-Regulated Kinase and _ - Arrestin2 with Antinociceptive Activity



possivelmente impacta em diferentes resultados de toxicidade in vivo entre imipramina, cloridrato de imipramina e pamoato de imipramina.

- Os testes descritos neste documento fazem referência ao medicamento Tofranil, “test article G22355 (active ingrediente of Tofranil)” ou “preparation G 22355 (imipramine HCL)”, e não à Tofranil Pamoato.
- Não foi apresentada justificativa para serem apresentados dados de toxicologia relativos ao outro sal.
- Os dados apresentados neste documento não permitem uma avaliação de risco que permita um julgamento positivo acerca da segurança do sal de pamoato de imipramina.
- Por fim, entende-se que o documento em questão deveria trazer revisão de toda a literatura científica pertinente peticionada como estudo não-clínico (estudos toxicológicos); por isso, considera-se o documento não conforme.

Análise do relatório dos estudos não clínicos e resumo não clínico

- Verificou-se que, no campo específico da petição destinado aos estudos não clínicos, foram enviados artigos relacionados a achados de segurança na prática clínica.
- Foram enviados documentos (relatos de casos e opiniões de especialistas, cartas ao editor de revista científica, revisões narrativas) relativos aos possíveis efeitos do uso de antidepressivos tricíclicos/imipramina em mulheres grávidas e conseqüentemente no desenvolvimento fetal; excreção da imipramina em lactantes; desempenho cognitivo de crianças expostas aos antidepressivos tricíclicos no período embriofetal.
- Embora estas informações sejam importantes para o assunto de segurança clínica, não se tratam propriamente de dados pretéritos de toxicologia não-clínica.
- Esta constatação evidencia a falta de documentação mínima necessária de dados toxicológicos relativos ao produto Pamoato de Imipramina.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Tofranil no Diário Oficial de União nº 141 em 25/07/2016, através da Resolução-RE nº 1.970 de 21/07/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Reckitt Benckiser (Brasil) Ltda. solicitou registro do produto Naldedor Express[®] (lisinato de ibuprofeno), comprimido revestido, 342 mg e 684 mg, na vigência da RDC nº. 136/2003.

Cada comprimido revestido de Naldedor Express[®] 342mg, contém 342 mg de lisinato de ibuprofeno, equivalente a 200 mg de ibuprofeno base. Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, água, hidromelose, talco, opaspray M-1-7111B, pigmento para impressão e álcool metílico.

Cada comprimido revestido de Naldedor Express[®] 684mg, contém 684 mg de lisinato de ibuprofeno, equivalente a 400 mg de ibuprofeno base. Excipientes: povidona, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, água, hidromelose, talco, opaspray M-1-7111B, pigmento para impressão e álcool metílico.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 3;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 36;
- ✓ 342 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 3;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 36;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 2;



- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 3;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 12;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 24;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 36;
- ✓ 684 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 48;

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Naldedor Express não foi concedido pelos seguintes motivos:

- O insumo farmacêutico ativo lisinato de ibuprofeno racêmico não apresenta número DCB, portanto, em desacordo com os art. 5º e 57º da Lei nº 6360/76 e art. 16º da RDC nº 60/2014, pois se trata de medida antecedente à petição de registro;
- Não foram enviados os relatórios de validação de métodos analíticos (teor e impurezas relacionadas) em conformidade com a RE nº 899/2003 pela fabricante do fármaco;
- Não foram enviados estudos de fotoestabilidade e degradação forçada, portanto, em desacordo com as normas RDC nº 60/2014, art. 22 inciso I, e RDC nº 45/2012, cap. II;
- Os estudos de estabilidade enviados, longa duração e acelerado não estão estritamente de acordo com o exigido na RDC nº 45/2012, sendo negligenciadas as informações de tamanho de lote, data de fabricação e data de início do estudo, datas das análises e metodologias analíticas utilizadas;
- Ausência da apresentação dos relatórios de validação dos métodos analíticos de desenvolvimento interno para controle de qualidade do fármaco pelo fabricante do medicamento, portanto, em desacordo com a alínea “n”, do item II, da RDC nº 136/2003;
- A empresa utilizou na fabricação do produto acabado matéria-prima sem comprovação de qualidade aceitável, descumprindo, desta forma, o artigo 76 da lei nº 6360/1976;
- Ausência do relatório completo de desenvolvimento do método dissolução conforme critérios estabelecidos pela RDC nº 31/2010;
- Nos estudos de estabilidade e fotoestabilidade, foram utilizados métodos analíticos para o teste de produtos de degradação e de dissolução considerados insatisfatórios, pois não foi demonstrado serem capazes de detectar possíveis produtos de degradação e/ou desvios no perfil de dissolução do produto ao longo do estudo de estabilidade e fotoestabilidade.

No que tange à avaliação de segurança e eficácia do produto, os motivos para o indeferimento da solicitação de registro foram:

- De acordo com o disposto na RDC nº 136, de 29 de maio de 2003, o registro de produto resultante de sais novos deve ser acompanhado de, entre outras documentações, relatório de ensaios pré-clínicos e relatório de ensaios clínicos (estudos fase I, II e III) para comprovação da eficácia terapêutica.
- No entanto, foram apresentados estudos de biodisponibilidade e bioequivalência em substituição aos estudos clínicos fase I, comparando o produto que se deseja registrar (Naldedor Express®) com os seguintes produtos: Nurofen®, Dolormin® (marca registrada na



Alemanha) e Dolomate[®] (marca registrada em Portugal). Caso fosse considerada essa abordagem, apenas o Nurofen[®] possui registro no Brasil, porém não foi reportado se o comparador utilizado possui a mesma formulação do registrado no Brasil, pois o produto Nurofen[®] registrado nesta agência possui a forma farmacêutica cápsula gelatinosa mole, e os utilizados nos estudos foram descritos como comprimido e cápsula liquigel. Adicionalmente, o registro do medicamento Nurofen[®] no Brasil (registro 173900004) foi suportado por estudos de biodisponibilidade relativa, comparando-o com o medicamento Advil[®]. Dessa forma, não é possível avaliar a eficácia do produto Naldedor Express[®] por meio de uma comparação indireta de estudos de biodisponibilidade.

- Não foram apresentados estudos fase II, e o único estudo fase III conduzido avaliou apenas o comprimido de 342mg de lisinato de ibuprofeno, na posologia de 2 comprimidos por período do dia. Não foi avaliado no estudo o comprimido de 684mg de lisinato de ibuprofeno, tampouco foi realizado um estudo de bioequivalência entre as duas formulações (lisinato de ibuprofeno 342mg e 684mg). O estudo fase III apresentado foi um estudo não controlado, com apenas 40 pacientes, cujo objetivo primário foi avaliar a aceitabilidade do comprimido de 342mg de lisinato de ibuprofeno, sendo as avaliações de eficácia e segurança apenas objetivos secundários do estudo, além de não avaliar a posologia de um comprimido de 342mg de lisinato de ibuprofeno até 3 vezes ao dia, como requerido em bula, pois a dose utilizada no estudo foi única (1200mg/dia de ibuprofeno). Os critérios de inclusão de pacientes no estudo não classificaram o tipo de dor dos pacientes, sendo descrita apenas como “dor de intensidade leve a moderada requerendo tratamento analgésico sintomático por cinco dias”, e não foi descrita a patologia basal desses pacientes.
- Em relação ao desenho e aos resultados do estudo, a aceitabilidade não é considerada um desfecho primário adequado para um estudo fase III destinado ao registro de medicamento novo, no qual se deve provar a segurança e a eficácia do novo produto, além de a ausência de um braço controle no estudo fase III não ter sido justificada, apesar de existirem diversas alternativas terapêuticas para o tratamento da dor leve a moderada. Ainda, a utilização de um braço placebo como controle em estudos para dor possui papel importante devido à existência do efeito placebo. De fato, um dos objetivos principais dos estudos placebo-controlados é a demonstração do efeito da droga teste em si.
- Em um estudo aberto, pode ocorrer também o viés de detecção, quando há a possibilidade de uma superestimação dos resultados, tanto pelo paciente quanto pelo investigador, devido às suas expectativas em relação ao novo tratamento, especialmente em um estudo com desfecho subjetivo.
- No que diz respeito aos métodos estatísticos aplicados, não foi explicitado o cálculo do tamanho amostral, sendo apenas justificado que o número de pacientes incluído é prática comum em estudos de aceitabilidade. Nos resultados de eficácia, foram usados os resultados de dois testes diferentes (t de Student, paramétrico, e teste dos sinais, não paramétrico) para o mesmo desfecho, dependendo do tempo após a primeira dose (teste de sinais para 10, 20 e 30 minutos e t de Student para 60 minutos), além de não terem sido apresentadas as hipóteses do estudo e nem o nível de significância utilizado para avaliação. O teste estatístico deve ser selecionado previamente no protocolo do estudo e ser utilizado consistentemente de acordo com a classificação da variável em paramétrica ou não paramétrica. A escolha errada do método estatístico pode causar um viés de mensuração, no qual a forma como os dados foram



tratados pode distorcer a informação e os resultados do estudo. Dessa forma, entendemos que o tratamento estatístico dos dados não está adequado e apresenta inconsistências.

- A requerente apresentou artigos da literatura para corroborar os dados de eficácia do produto lisinato de ibuprofeno. Entretanto, os três artigos principais com lisinato de ibuprofeno (WAHL, 1997; NELSON, 1994 e MEHLISCH, 1995) não se referem ao produto utilizado no estudo como sendo o produto da empresa, e envolvem apenas uma das indicações pleiteadas. Adicionalmente, considerando que são estudos realizados há aproximadamente 20 anos, não nos parece plausível a adoção do pressuposto de constância. A pesquisa clínica evoluiu nesses 20 anos, assim como a prática médica e os padrões de tratamento. A mensuração dos desfechos deve ser consistente e semelhante ao longo do tempo, definidos de forma objetiva e padronizada para a adoção de tal pressuposto. Tais fatos tornam difícil assegurar o pressuposto da constância em uma pesquisa envolvendo um desfecho subjetivo como autoavaliações da intensidade da dor.
- O estudo de Seibel et al. (2004) apresentou um desenho de estudo incomum em estudos para dor, pois foi realizado em voluntários saudáveis e induzida a dor por irradiação UV na pele, além de ter utilizado uma variável de eficácia não subjetiva. Como descrito no guia da EMA disponível para consulta pública, não há atualmente nenhum método de avaliação da dor objetivo validado (EMA, 2015), e o método utilizado para indução da dor deve ser validado para mostrar que a dor é representativa do que se pretende pleitear na indicação do produto teste. Os demais estudos apresentados foram conduzidos com ibuprofeno, e não com o sal lisinato de ibuprofeno, objeto de análise dessa petição

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Naldedor Express® no Diário Oficial de União nº 111 em 13/06/2016, através da Resolução-RE nº 1.547 de 10/06/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa UCB Biopharma S.A solicitou registro do produto Vigisom (melatonina) comprimido de liberação prolongada de 2 mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido contém 2 mg de melatonina. Excipientes: eudragit RSPO, hidrogenofosfato de cálcio diidratado, lactose monoidratada, sílica anidra, talco, estearato de magnésio e metanol.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 2 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 7
- ✓ 2 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 21
- ✓ 2 MG COM LIB PROL CT BL AL PLAS OPC X 30

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Vigisom não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- A empresa não apresentou perfil de dissolução entre os diferentes fabricantes de fármaco, em desacordo com o art. 9º na RDC 60/2014;
- A empresa não apresentou informações sobre compatibilidade do IFA com os excipientes, em desacordo com o art. 22 da RDC 60/2014;
- Apesar de solicitado em exigência, a empresa não apresentou CBPF válido, em desacordo com o inciso V, art. 2º da RDC 60/2014 e art. 11 da RDC 204/2005;
- A empresa não apresentou relatório sumário de validação do processo de fabricação excipientes, em desacordo com o art. 22 da RDC 60/2014;
- O produto não atende às especificações farmacopeicas, em desacordo com o inciso IV, art. 62 da lei nº6.630/76;
- A empresa não realizou todos os ensaios obrigatórios durante o estudo de estabilidade, em desacordo com o item 2.9 da RE 01/2005;
- Um lote do produto não atendeu às especificações de qualidade durante o estudo de estabilidade de longa duração, em desacordo com a RE 1/2005.



Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Vigisom no Diário Oficial de União nº 213 em 07/11/2016, através da Resolução-RE nº 2.957 de 03/11/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Steba Biotech Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto TOOKAD Soluble (padeliporfina dipotássica) pó liofilizado para solução injetável 400 mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada frasco contém 400 mg de padeliporfina dipotássica, equivalente a 365,915 mg de padeliporfina base. Excipientes: manitol e água para injetáveis.

Apresentação solicitada: 400 MG PO LIOF SOL INJ CT FR VD AMB

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento TOOKAD Soluble 400 mg não foi concedido pelos seguintes motivos:

- Instrução processual incompleta de acordo com a RDC 60/2014, por ausência dos seguintes documentos obrigatórios: tradução juramentada do Certificado de Registro, layout da embalagem primária, autorização para fabricação do insumo farmacêutico ativo (IFA), dados acerca do polimorfismo do fármaco, validação dos métodos analíticos pelo fabricante do fármaco, desenvolvimento da formulação, dossiê de produção do medicamento, dados relativos aos equipamentos empregados na produção do medicamento, relatórios de validação dos métodos analíticos pelo fabricante do medicamento, especificações, validações, métodos analíticos e laudo de análise adotados pelo importador.
- Além disso, não foram cumpridos os seguintes normativos vigentes: RE 1/2005 (ausência de testes obrigatórios para o produto termina), RDC 45/2012 (ausência do estudo de fotoestabilidade para o IFA) e RDC 53/2015 (especificação de impurezas acima dos limites de identificação e qualificação), estando, portanto, em desacordo com o Art. 7º da RDC 60/2014.



- Diante do explicitado, a análise de documentação incompleta é vedada nos termos do inciso II, § 2º, Art. 2º da RDC 204/2005, conforme segue:

“II - não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber.”(grifo nosso)

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, a avaliação dos dados de segurança e eficácia não foi realizada.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento TOOKAD Soluble 400 mg no Diário Oficial de União nº 237 em 12/12/2016, através da Resolução-RE nº 3.309 de 08/12/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto Difolta (pralatrexato), solução injetável, 20 mg/mL, na vigência da RDC 136/2003.

Cada solução injetável/mL contém 20 mg de pralatrexato. Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetável.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 20 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1 ML
- ✓ 20 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 2 ML

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Difolta não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- ✓ Para subsidiar o registro do medicamento Difolta (pralatrexato), a requerente apresentou como pivotal o estudo clínico de fase II PDX-008 (PROPEL). Esse foi um estudo braço único, não-randomizado, aberto.
- ✓ A taxa de resposta global (ORR) observada para pralatrexato no estudo PDX-008 (n=109) foi de 29%. A duração mediana da resposta foi de 10,1 meses. Os pacientes com idade ≥ 65 anos tiveram uma taxa de resposta maior do que aqueles <65 anos (33% vs 27%). A taxa de resposta por histopatologia foi semelhante entre os subtipos, com exceção do linfoma de células T angioimunoblástico (AITL) em que houve apenas 1 respondedor, correspondendo a uma taxa de resposta para esse subtipo de 8%. Entre os pacientes que receberam apenas um tratamento sistêmico prévio, a ORR foi de 35%, sugerindo que a taxa de resposta pode ser maior se o pralatrexato for utilizado como terapia de segunda linha.
- ✓ A média de PFS e OS foi de 3,5 e 14,5 meses, respectivamente, entretanto, a avaliação e interpretação desses desfechos não são possíveis nesse desenho de estudo de braço único.
- ✓ Estudos de fase II de um único braço têm problemas inerentes, incluindo dificuldades na interpretação dos parâmetros de tempo para eventos, tais como PFS, tempo até a progressão ou OS. Além disso, a falta de um braço comparador dificulta a interpretação do risco e benefício do tratamento proposto.



- ✓ A requerente alega que devido à raridade da doença e à inexistência de um padrão estabelecido de cuidados na configuração da recidiva a condução de estudo clínico com braço comparador torna-se difícil. Porém, apesar de não haver tratamento estabelecido como padrão, a existência de opções terapêuticas configura clara opção de terapia para braço comprador em estudos de PTCL recidivado/refratário.
- ✓ A utilização de desfechos substitutos como taxa de resposta em estudos de braço único é aceitável, porém sua adequação como um desfecho para aprovação regulatória é altamente dependente de outros fatores como tamanho do efeito e duração do efeito, uma vez que não se pode afirmar que eles representam uma medida direta de benefício clínico e nem sempre são uma medida compreensível da atividade do medicamento (ANVISA - Guia Para Desfechos Para Estudos Clínicos De Medicamentos Oncológicos. GUIA nº 3, versão 1, de 07 de outubro de 2015). Dessa forma, a utilização de um desfecho primário substituto como taxa de resposta sem demonstração de expressiva e robusta atividade do medicamento em avaliação, como observado no estudo pivotal PDX-008, não permite estimar o benefício clínico do tratamento com pralatrexato ao paciente com PTCL recidivado/refratário.
- ✓ O fato de terem sido incluídos diferentes subtipos histológicos de linfoma T periférico, os quais apresentam histórico naturais de evolução distintos, o que está diretamente refletido na indicação proposta para Difolta® (pralatrexato), aliado ao fato de que para a inclusão no estudo os pacientes deveriam apresentar bom performance status, o que nem sempre condiz com a realidade clínica, torna a interpretação da correlação entre a taxa de resposta obtida e benefício clínico ainda mais crítica.
- ✓ Assim, diante dos resultados apresentados, verifica-se que os resultados dos estudos de fase II apresentados não são suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento Difolta® (pralatrexato).
- ✓ A requerente informou no documento “Declaração-Estudo Fase III” que, futuramente, estarão disponíveis os dados do estudo clínico de fase III PMR 2179-2 porém, o desenho do estudo não permite que seus resultados, quando obtidos, sejam utilizados para respaldar o presente pleito como estudo clínico de fase III confirmatório.
- ✓ Em relação à segurança observou-se que a toxicidade do pralatrexato pode ser significativa, promovendo especialmente mucosite (que ocorreu em 71% dos pacientes apesar da suplementação com vitamina B12 e ácido fólico), imunossupressão e trombocitopenia. Como tal, pralatrexato pode não ser adequado para pacientes mais frágeis e com comorbidades significativas, o que corresponde a grande parte dos pacientes com PTCL recidivado/refratário. Outro ponto importante é que eventos adversos como mucosite afetam dramática e negativamente a qualidade de vida dos pacientes e nenhuma avaliação de qualidade de vida foi realizada nos estudos com pralatrexato.
- ✓ Diante dos dados apresentados o benefício observado para pralatrexato na indicação proposta mostrou-se incerto e maiores estudos são considerados necessários. Dessa forma, o balanço risco/benefício para pralatrexato em pacientes com PTCL recidivado/refratário foi considerado negativo.
- ✓ No que tange à avaliação de tecnologia farmacêutica, os dados apresentados foram analisados e considerados satisfatórios.
- ✓ Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Difolta no Diário Oficial de União nº 101 em 29/05/2017, através da Resolução-RE nº 1.392 de 25/05/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1312218/17-5, de 27/06/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda. solicitou registro do produto Vosevi (sofosbuvir, valpatasvir e voxilaprevir), comprimido revestido, 400 mg + 100 mg + 100 mg na vigência da RDC nº. 200/2017.

Cada comprimido revestido contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de valpatasvir e 100 mg de voxilaprevir. Excipientes: copovidona, álcool etílico, acetona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e água purificada.

Apresentação solicitada: 400 MG + 100 MG + 100 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 28

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Vosevi (sofosbuvir, valpatasvir e voxilaprevir) não foi concedido pelos seguintes motivos:

Conforme a RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, transcrita aqui:

“Art. 3º Serão classificadas como prioritárias as petições de registro de medicamentos enquadrados em um ou mais dos seguintes critérios:

I - medicamento utilizado para doença negligenciada, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento”.

E define, em seu artigo 2º, inciso I:

“I - alternativa terapêutica: medicamentos que contêm diferentes insumos farmacêuticos ativos indicados para o mesmo objetivo terapêutico ou clínico, que apresentam potencialmente o mesmo efeito terapêutico;”.

Bem como, em seu artigo 2º, inciso XI:

GERÊNCIA-GERAL DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS – GGMed/ANVISA
Parecer Público de Avaliação do Medicamento REPROVADO



“XI - melhora significativa de eficácia ou segurança: quando o medicamento apresentar um melhor perfil de eficácia ou segurança demonstrado por desfecho clínico, comparado à alternativa terapêutica já existente;”.

A documentação apresentada pelo requerente não buscou demonstrar melhora significativa de eficácia ou segurança, em atenção ao artigo 2º, inciso XI da RDC nº 204/2017, às alternativas terapêuticas já existentes para a indicação pleiteada:

“Vosevi é indicado para o tratamento da infecção crônica pelo vírus da Hepatite C (VHC) em adultos”.

Ressalta-se que a RDC nº 204, de 6 de julho de 2005 veta a possibilidade de solicitação de documentação em casos já previstos em norma. Em seu artigo 2º, § 2º, inciso II, ressalta que não são passíveis de exigência as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida, e reitera em seu parágrafo único:

“Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.”

Por estas razões, a solicitação de priorização não atende o disposto na RDC nº 204/2017, art. 3º, inciso I. Tendo em vista o não enquadramento na categoria prioritária, a petição é indeferida, conforme se lê na RDC nº 204/2017:

“Art. 11. No ato do protocolo a empresa deverá anexar documento indicando qual(is) critério(s) estabelecido(s) nos arts. 3º, 4º, 5º e 6º fundamenta(m) o enquadramento na categoria prioritária.

Parágrafo único. Caso o enquadramento na categoria prioritária não seja confirmado durante a análise técnica, a petição será indeferida.”

A não anuência de priorização indica que a solicitação de registro deste medicamento poderá ser posteriormente conduzida pelo fluxo ordinário, caso o requerente protocolize novo pedido de registro de medicamento novo. A avaliação de comprovação de segurança ou de eficácia de Vosevi (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) não foi realizada pela Anvisa neste momento.

Ainda, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica não foram realizados.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Vosevi (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) no Diário Oficial de União nº 160 em 20/08/2018, através da Resolução-RE nº 2.219 de 16/08/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2018, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



R1

02/01/2018

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda solicitou registro do produto Metocard (succinato de levometoprolol) comprimido revestido de liberação prolongada 12,5 mg, 25 mg, 50 mg na vigência da RDC 136/2003.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 11,875 mg de succinato de levometoprolol, equivalente a 12,5 mg de tartarato de levometoprolol. Excipientes: hipromelose, fosfato de cálcio dibásico, manitol, povidona, macrogol, ácido esteárico, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio, álcool isopropílico, diclorometano, componentes do revestimento: dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, propilenoglicol, laurilsulfato de sódio álcool isopropílico e diclorometano.

Apresentações solicitadas: 20, 30, 60, 90 e 500 comprimidos.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 23,75 mg de succinato de levometoprolol, equivalente a 25 mg de tartarato de levometoprolol. Excipientes: hipromelose, fosfato de cálcio dibásico, manitol, povidona, macrogol, ácido esteárico, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio, álcool isopropílico, diclorometano, componentes do revestimento: dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, propilenoglicol, laurilsulfato de sódio álcool isopropílico e diclorometano.

Apresentações solicitadas: 20, 30, 60, 90 e 500 comprimidos.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 47,50 mg de succinato de levometoprolol, equivalente a 50 mg de tartarato de levometoprolol. Excipientes: hipromelose, fosfato de cálcio dibásico, lactose monoidratada, povidona, macrogol, ácido esteárico, dióxido de silício, talco, estearilfumarato de sódio, álcool isopropílico, diclorometano, componentes do revestimento: dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, propilenoglicol, laurilsulfato de sódio álcool isopropílico e diclorometano.

Apresentações solicitadas: 20, 30, 60, 90 e 500 comprimidos.



2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Metocard não foi concedido pelos seguintes motivos:

- A empresa peticionante não comprovou que os níveis de impurezas individuais encontradas nos laudos de controle de qualidade, estudo de estabilidade acelerado, estudo de estabilidade de longa duração e estudo de fotoestabilidade são seguros. A ausência das referidas comprovações está em desacordo aos dispositivos normativos previstos no capítulo II, item 2 alínea “o2” da RDC 136/2003 e Art. 16, inciso III da Lei 6360/1976.

No que tange à avaliação de segurança e eficácia, os motivos que levaram ao indeferimento da solicitação foram:

- O medicamento objeto deste registro é constituído de um isômero e deveria cumprir com a Regulamentação para Registro de Medicamentos considerados Novos, sendo, portanto, necessária a apresentação da documentação e evidências científicas requeridas pela RDC N°136 de 29 de maio de 2003, Anexo, II – Do registro, item 2, d. Em desacordo ao descrito na referida RDC e alínea, a requerente não submeteu à Anvisa relatório de ensaios clínicos para comprovar a eficácia terapêutica do medicamento, seguindo a ordem: estudos clínicos fase I, II, III, de acordo com a legislação específica. Não foram apresentados estudos de fase I ou II realizados com o medicamento cujo insumo farmacêutico ativo é o succinato de levometoprolol, mesmo após solicitado em exigência técnica.
- A justificativa da empresa para seleção das doses de 12,5mg, 25mg e 50 mg foi baseada na comparação com as dosagens já em uso do medicamento constituído pela mistura racêmica (25mg, 50mg e 100mg), considerando que os isômeros R e S estão presentes na mesma proporção (50:50). Deste modo, a empresa alega que o levometoprolol quiralmemente puro poderia ser administrado na metade das doses do metoprolol racêmico. No entanto não foram apresentados estudos controlados que confirmassem a eficácia e segurança para a seleção dessas doses.
- Cabe ressaltar que os estudos de fase I e II também se fariam necessários considerando a alegação apresentada pela empresa no documento Visão Geral Clínica e Relatório Terapêutico de que os enantiômeros quiralmemente puros devem ser reconhecidos como medicamentos distintos e que os isômeros constituintes da mistura racêmica podem possuir propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes. Desta forma, dados ou inferências obtidos de estudos realizados com a mistura racêmica, podem não refletir o comportamento farmacocinético do isômero levometoprolol quando administrado isoladamente. Portanto, os dados obtidos de estudos de literatura com a mistura racêmica do metoprolol ou da bula do medicamento constituído pela mistura racêmica (Nome comercial: Selozok) não foram suficientes como evidência para comprovação da eficácia e segurança do levometoprolol.
- Os dados de literatura não foram suficientes como evidência para comprovação da segurança e eficácia da seleção de doses e para a demonstração do comportamento farmacocinético do isômero administrado isoladamente porque os objetivos desses estudos não foram determinados para avaliarem estas questões específicas e o fármaco administrado e avaliado em ambos os estudos foi a mistura racêmica (metoprolol). A justificativa de que a mistura racêmica é constituída pelo levometoprolol não é suficiente para isentar a realização de



estudos farmacocinéticos. Dados conclusivos são necessários para verificar o comportamento farmacocinético do levometoprolol na ausência do outro isômero. O comportamento farmacocinético (absorção, metabolização, distribuição e excreção) do levometoprolol administrado isoladamente não foi verificado. Portanto não é possível realizar inferências conclusivas quanto à seleção de doses ou comportamento farmacocinético do isômero administrado isoladamente com base em dados de literatura de estudos realizados com a mistura racêmica e que não foram desenhados especificamente para investigar estas questões.

- A análise de alguns parâmetros farmacocinéticos do levometoprolol administrado isoladamente foi obtida em um estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência que avaliou apenas a concentração de 50 mg, entretanto neste caso não há previsão legal para a substituição de estudos clínicos fase I e II por estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência uma vez que se trata de um registro de medicamento considerado novo. Ainda que o estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência esclarecesse alguns parâmetros sobre o perfil farmacocinético do levometoprolol, cabe ressaltar que não foram apresentados estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para as outras concentrações pleiteadas (12,5 mg e 25 mg) e não seria possível isentar a realização de tais estudos com essas concentrações conforme preconizado pela RDC nº 37 de 03 de agosto de 2011 que dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências em seu art 5º, item II. As formulações das diferentes concentrações peticionadas (12,5 mg, 25 mg e 50 mg) não são proporcionais e possuem excipientes diferentes na formulação.
- Não foram encaminhados relatórios finais ou resumos de estudos clínicos de eficácia e segurança conduzidos pela empresa com o medicamento que se pretende registrar. Dados de literatura que descrevem estudos realizados com o *levometoprolol* foram encaminhados para avaliação de eficácia e segurança, com um único estudo controlado, duplo-cego e randomizado (estudo SMART). Os demais dados de literatura apresentados descrevem estudos abertos e **não controlados**, considerados pela empresa como de fase IV.
- Os dados de literatura apresentados para o estudo SMART não são suficientes para demonstrar a eficácia e segurança do levometoprolol para o tratamento da hipertensão arterial essencial uma vez que não é possível realizar inferências válidas em relação a não inferioridade do levometoprolol frente ao seu comparador, no caso o metoprolol na forma de mistura racêmica.
- Embora tenha sido dada a oportunidade à empresa de apresentar dados provenientes de novos estudos para a comprovação de eficácia e segurança do medicamento, esses dados não foram apresentados no cumprimento de exigência.
- Portanto, não é possível afirmar que o produto é seguro e eficaz para o uso a que se propõem considerando a ausência de estudos clínicos de fase I e II, aliada a apresentação de dados de literatura de um estudo de fase III que, inclusive, é insuficiente na demonstração de seus resultados, além da apresentação de dados de literatura de estudos não controlados e abertos.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão



A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Metocard no Diário Oficial de União nº 82 em 02/05/2016, através da Resolução-RE nº 1.127 de 28/04/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed**

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto Yondelis (trabectedina), pó liofilizado injetável 1 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada frasco-ampola contém 1 mg de trabectedina. Excipientes: sacarose, fosfato de potássio monobásico, ácido fosfórico, hidróxido de potássio, água para injetáveis e nitrogênio.

Apresentações solicitadas: 1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Yondelis não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Não foram apresentados os estudos de compatibilidade do IFA com os excipientes, descumprindo a alínea “b” do inciso II do artigo 22 da RDC nº 60/2014, que determina que no desenvolvimento da formulação do medicamento, devem ser apresentadas informações sobre a compatibilidade do IFA com os excipientes, características físico-químicas principais do IFA que possam influenciar na performance do produto terminado.
- Não foram apresentadas as especificações, metodologias e validações do IFA realizadas pelo fabricante do medicamento, de forma a cumprir a alínea “c”, inciso V do artigo 22 da RDC nº 60/2014, que determina que o fabricante do medicamento deve apresentar especificações, métodos analíticos e laudo analítico para o insumo farmacêutico ativo, acompanhados de revisão bibliográfica. Foram enviadas apenas as especificações e metodologias realizadas pelo fabricante do IFA, e não pelo fabricante do medicamento.
- Não foi apresentada a metodologia e nenhuma validação do medicamento realizada pelo fabricante do medicamento, descumprindo a alínea “a” do inciso VI do artigo 22 da RDC nº 60/2014. No caso da validação, foi apresentada a validação de teor e impurezas do medicamento realizada pela fabricante do IFA, estando em desacordo com o preconizado.
- Não foi apresentada nenhuma documentação relativa ao importador, incluindo especificação do medicamento, metodologia de análise, validações completas e certificados de análise, descumprindo o parágrafo 10 do artigo 22 da RDC nº 60/2014.



- Não foi apresentada tradução juramentada do Certificado de Registro do medicamento no país de origem, descumprindo o artigo 6º da RDC nº 60/2014.
- Não foi apresentada documentação própria contendo especificação, métodos analíticos e laudos de análise dos excipientes, descumprindo a alínea “a” do inciso V do artigo 22 da RDC nº 60/2014. Foi informada apenas a referência da Farmacopeia cuja monografia seria seguida para cada excipiente.
- Ademais, a ausência da documentação acima mencionada leva ao indeferimento do processo de registro de medicamento por descumprimento do parágrafo único, inciso II, parágrafo 2º, inciso VI, art. 2º da RDC nº 204/2005; e do artigo 3º da RDC nº 25/2011.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Yondelis no Diário Oficial de União nº 41 em 01/03/2017, através da Resolução-RE nº 547 de 23/02/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Novo.

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda. solicitou registro do produto Retin-A Micro (tretinoína) gel 10,48 mg/g na vigência da RDC 136/2003.

Cada forma farmacêutica/volume contém 10,48 mg de tretinoína. Excipientes: butilidroxitolueno, copolímero de dimetacrilato de etilenoglicol e metacrilato de metila, acetona, nitrogênio, glicerol, carbômer 934P, propilenoglicol, diestearato de polipropilenoglicol 20 metilglicopiranosídeo, álcool benzílico, trolamina, ácido sórbico, edetato dissódico, butilidroxitolueno, água, ciclometicona, dimeticona copoliol, dicaprato de propilenoglicol, dicaprilato de propilenoglicol.

Apresentações solicitadas: 1 bisnaga com 20g.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Retin-A Micro não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- O nome do medicamento proposto pela requerente não foi aprovado pela Coordenação de bula e rotulagem (CBREM);
- Ausência de informações sobre o controle de qualidade do insumo ativo por parte do fabricante do medicamento, em desacordo ao preconizado no capítulo II, tópico 2, alíneas “n” a “n02” da RDC 136/2003;
- A empresa não apresentou informações do controle de qualidade para os excipientes “copolímero de dimetacrilato de etilenoglicol e metacrilato de metila”, “dicaprato de propilenoglicol” e “dicaprilato de propilenoglicol”, em desacordo ao preconizado no capítulo II, tópico 2, letras “n” a “n02” da RDC 136/2003 e art. 7 e 11 da RDC 204/2005;
- Ausência de comprovação da segurança da concentração do excipiente “butilidroxitolueno”, contrariando art. 7 e 11 da RDC nº 204/2005 e art. 16, inciso II da Lei 6360/1976
- A empresa não cumpriu as exigências técnicas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 20 da notificação de exigência nº 1611790/15, contrariando art. 7 e 11 da RDC 204/2005;
- A metodologia de alguns testes utilizados pelo importador não comprovou a especificidade/seletividade preconizada na RE 899/2003;



- O importador não apresentou as validações analíticas de todos dos ensaios de controle de qualidade no medicamento acabado, em desacordo ao preconizado no capítulo II, tópico 2, alínea “n” a “n02”, e tópico 3, alínea “e” da RDC nº 136/2003;
- Ausência de informações sobre os ensaios de desempenho do produto e ausência de realização do ensaio de uniformidade de conteúdo;
- Ausência de informações sobre o desenvolvimento do produto;
- Ausência de laudo de controle de qualidade do medicamento acabado emitido pelo importador;
- Ausência de informações sobre o revestimento do filme de alumínio utilizado na embalagem primária do produto, em desacordo ao preconizado no capítulo II, tópico 2, alínea “p” da RDC nº 136/2003;
- Ausência de estudos de estabilidade em uso do produto peticionado e da avaliação da performance do produto ao longo da estabilidade.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Retin-A Micro no Diário Oficial de União nº 111 em 13/06/2016, através da Resolução-RE nº 1.547 de 10/06/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 136/2003, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.

ANEXO B - PPAM de reprovação de medicamentos genéricos avaliados antes a vigência da RDC 53/2015



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Carbamazepina Sun comprimido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Carbamazepina é o nome da substância ativa do medicamento genérico Carbamazepina Sun comprimido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Carbamazepina, a substância ativa deste medicamento genérico, é um derivado dibenzazepínico antiepilético, neurotrópico e agente psicotrópico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Carbamazepina Sun comprimido destina-se ao tratamento de epilepsia, mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares, síndrome de abstinência alcoólica, neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla, neuralgia glossofaríngea idiopática, neuropatia diabética dolorosa e diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Carbamazepina Sun comprimido não foi concedido pelos seguintes motivos:

- A empresa solicitante do registro não apresentou o registro do IFA Carbamazepina (Insumo Farmacêutico Ativo), em desacordo com os requisitos preconizados pela RDC nº 57/2009 e IN nº 15/2009.

- A empresa não cumpriu o item da exigência que solicitou a inclusão da quantificação de solventes residuais no controle da qualidade dos excipientes, de forma que o somatório de um determinado solvente não extrapolasse os limites aceitáveis no medicamento e o envio dos certificados de análise de um lote de cada excipiente, contendo este ensaio.

- Os estudos de estabilidade apresentados estão em desacordo com o preconizado pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.9, pois não apresentam o monitoramento de produtos de degradação. Da mesma maneira, o estudo de fotoestabilidade apresentado não contempla a avaliação dos produtos de degradação, contrariando o disposto pela RE nº 01/2005, item 1- Estudo de fotoestabilidade, subitem 2.4. A RDC nº 17/2010, que dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos,



determina em seu art. 305 que a estabilidade de um produto deve ser estabelecida antes de sua comercialização. Portanto, verifica-se que os estudos de estabilidade e de fotoestabilidade apresentados não atendem aos requisitos estabelecidos pela RDC nº 16/2007, pela RDC nº 17/2010 e pela RE nº 01/2005.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Carbamazepina Sun comprimido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, RDC nº 57/2009, RDC nº 17/2010, RE nº 01/2005 entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Carbamazepina Sun comprimido, peticionado pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.843, de 09/10/2015, no Diário Oficial da União nº 195, em 13/10/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico REPROVADO Citrato de sildenafil Brainfarma comprimido revestido

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Citrato de sildenafil é o nome da substância ativa do medicamento genérico Citrato de sildenafil Brainfarma comprimido revestido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Citrato de sildenafil, a substância ativa deste medicamento genérico, é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 específica do GMPc (guanosina monofosfato cíclica) na musculatura vascular pulmonar.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Citrato de sildenafil Brainfarma comprimido revestido destina-se ao tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa desenvolveu um método de dissolução não discriminativo. Este método foi utilizado no controle de qualidade e no estudo de estabilidade do medicamento que, por esta razão, foram reprovados.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Citrato de sildenafil Brainfarma comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Citrato de sildenafil Brainfarma comprimido revestido, peticionado pela empresa Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A, foi publicado na RE nº 2398, de 21/08/2015, no Diário Oficial da União nº 161, em 24/08/2015. Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0786732/15-8, de 02/09/2015, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Clonixinato de lisina EMS comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Clonixinato de lisina é o nome da substância ativa do medicamento genérico Clonixinato de lisina EMS comprimido revestido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Clonixinato de lisina, a substância ativa deste medicamento genérico, é um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido nicotínico, com ação predominantemente analgésica e ações anti-inflamatória e antipirética moderadas.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Clonixinato de lisina EMS comprimido revestido destina-se ao tratamento da dor, seja esta o sintoma principal ou secundário, podendo ser administrado para o alívio das dores de cabeça, musculares, articulares, pós-traumáticas (fraturas, artroses, rupturas musculares), pós-cirúrgicas e cólicas.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa fabricante do medicamento, EMS S/A, localizada na Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay, Hortolândia-SP, não possuía CBPF válido no momento da submissão do registro, situação mantida até a data de conclusão da análise do processo.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Clonixinato de lisina EMS comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.



4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Clonixinato de lisina EMS comprimido revestido, petitionado pela empresa EMS S/A, foi publicado na RE nº 2.202, de 07/08/2015, no Diário Oficial da União nº 151, em 10/08/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0746118/15-6, de 21/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Cloridrato de alfentanila Hypofarma Solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Cloridrato de alfentanila é o nome da substância ativa do medicamento genérico Cloridrato de alfentanila Hypofarma Solução injetável.

1.2. Informações gerais do medicamento

Cloridrato de alfentanila, a substância ativa deste medicamento genérico, é um analgésico opioide.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Cloridrato de alfentanila Hypofarma Solução injetável é indicado como analgésico para uso em anestesia geral.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa não apresentou estudos de estabilidade acelerada e de longa duração do IFA contendo todos os testes necessários para três lotes, contrariando o disposto na RDC nº 45 de 09 de agosto de 2012.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Cloridrato de alfentanila Hypofarma Solução injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Cloridrato de alfentanila Hypofarma Solução injetável, petitionado pela empresa Hypofarma - Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, foi publicado na RE nº 2.093, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0705342/15-8, de 10/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Cloridrato de metilfenidato EMS comprimido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Cloridrato de metilfenidato é o nome da substância ativa do medicamento genérico Cloridrato de metilfenidato EMS comprimido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Cloridrato de metilfenidato, a substância ativa deste medicamento genérico, é um fraco estimulante do sistema nervoso central, com efeitos mais evidentes sobre as atividades mentais do que nas ações motoras.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Cloridrato de metilfenidato EMS comprimido destina-se ao tratamento de Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e narcolepsia.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa fabricante do medicamento, EMS S/A, localizada na Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08, Bairro Chácara Assay, Hortolândia-SP, não possuía CBPF válido no momento da submissão do registro, situação mantida até a data de conclusão da análise do processo.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Cloridrato de metilfenidato EMS comprimido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.



4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Cloridrato de metilfenidato EMS comprimido, peticionado pela empresa EMS S/A, foi publicado na RE nº 2.198, de 07/08/2015, no Diário Oficial da União nº 151, em 10/08/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0746115/15-1, de 21/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Estriol EMS creme vaginal**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Estriol é o nome da substância ativa do medicamento genérico Estriol EMS creme vaginal. Foi solicitado registro para apresentações comerciais em bisnaga de alumínio com 15g, 20g, 25g, 30g e 50g de creme vaginal 1 mg/g, com 1 aplicador, além caixas com 1, 25 ou 50 bisnagas de 50g, com 50, 1250 e 2500 aplicadores, respectivamente.

1.2. Informações gerais do medicamento

Estriol, a substância ativa deste medicamento genérico, é um estrogênio, sendo um dos hormônios femininos produzidos pelo organismo, principalmente pelos ovários.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Estriol EMS creme vaginal destina-se ao tratamento das queixas da menopausa.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

Após análise da documentação apresentada, foi emitida notificação de exigência, nos termos da RDC nº 204/2005.

Após concessão de prorrogação do prazo para cumprimento da exigência, a empresa solicitou arquivamento do processo.

Considerando que a empresa não solicitou o desarquivamento do processo dentro do prazo legal, conforme preconizado nas normativas RDC nº 206/2005 e RDC nº 23/2015, o pedido de registro foi indeferido.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Estriol EMS creme vaginal.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, Resolução RDC nº 23/2015 entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Estriol EMS creme vaginal, petitionado pela empresa EMS S/A, foi publicado na RE nº 1.996, de 10/07/2015, no Diário Oficial da União nº 131, em 13/07/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Haloperidol Hipolabor Solução Injetável

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Haloperidol é o nome da substância ativa do medicamento genérico Haloperidol Hipolabor Solução Injetável.

Foi solicitado registro para apresentações comerciais em caixas com 5, 25 e 100 ampolas de vidro âmbar com 1 ml da solução injetável na concentração de 5 mg/ml.

1.2. Informações gerais do medicamento

Haloperidol, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antipsicótico do grupo das butirofenonas. Ele é um bloqueador potente dos receptores dopaminérgicos centrais, classificado como um antipsicótico muito incisivo.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Haloperidol Hipolabor Solução Injetável é indicado, como agente antipsicótico em delírios e alucinações na esquizofrenia aguda e crônica. Na paranoia, na confusão mental aguda e no alcoolismo (Síndrome de Korsakoff). Como um agente antiagitação psicomotor, é indicado para tratamento de mania, demência, alcoolismo, oligofrenia, agitação e agressividade no idoso, distúrbios graves do comportamento e nas psicoses infantis acompanhadas de excitação psicomotora. Movimentos coreiformes. Soluços, tiques, disartria. Estados impulsivos e agressivos. Síndrome de Gilles de la Tourette. Como antiemético, é indicado para tratamento de náuseas e vômitos incoercíveis de várias origens, quando outras terapêuticas mais específicas não foram suficientemente eficazes.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

Em relação ao Insumo Farmacêutico Ativo, a empresa não atendeu à RDC nº 45, de 09 de agosto de 2012, pois não realizou os estudos de estabilidade nas condições de zona IVb, utilizou método não indicativo de estabilidade para análise do teor durante o estudo de estabilidade e não apresentou o estudo de fotoestabilidade.

Com relação ao produto acabado, a empresa não realizou o estudo de produtos de degradação durante o estudo de estabilidade e de fotoestabilidade, contrariando a RE nº 01 de 29 de julho de 2005.

Com isso, tanto os estudos de estabilidade do IFA quanto do medicamento foram reprovados.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Haloperidol Hipolabor Solução Injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Haloperidol Hipolabor Solução Injetável, petitionado pela empresa Hipolabor Farmacêutica Ltda, foi publicado na RE nº 2089, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Hemitartarato de zolpidem é o nome da substância ativa do medicamento genérico Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Hemitartarato de zolpidem, a substância ativa deste medicamento genérico, é um agente hipnótico não benzodiazepínico pertencente ao grupo das imidazopiridinas.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido destina-se ao tratamento da insônia ocasional, transitória ou crônica.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido não foi concedido pelos seguintes motivos:

- A validação parcial de um dos métodos de solventes residuais não foi apresentada, o que é essencial para garantir a qualidade analítica dos resultados de controle de qualidade do IFA que devem ser realizados pela fabricante do medicamento. Dessa forma, o item 1.8 da RE nº 899/2003 e o item 12.2 da RDC nº 16/2007 não foram atendidos.
- Os estudos de estabilidade acelerada e longa duração do IFA não atendem ao disposto nos artigos 10 e 13 da RDC nº 45/2012. Para um dos três lotes monitorados durante o estudo de estabilidade acelerado foi utilizado método não indicativo de estabilidade para determinação de teor. Além disso, o estudo de estabilidade de longa duração foi conduzido em condições de temperatura e umidade diferentes das preconizadas na RDC nº 45/2012.
- Em relação ao controle de qualidade do medicamento, a determinação do teor foi realizada de forma inadequada (massa dos comprimidos empregados na tomada de ensaio não considerada). Assim, não se pode afirmar que os lotes cujos dossiês foram apresentados atendiam aos padrões mínimos de qualidade estabelecidos.



- Os estudos de estabilidade do medicamento não atendem ao disposto nos item 2.9 e 2.10 da RE nº 1/2005, já que a determinação do teor foi realizada de forma inadequada e o teor real do produto durante os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração não foi determinado. Portanto, não foi comprovada a estabilidade química do medicamento ao longo do tempo, não sendo possível estabelecer prazo de validade para o produto, o que contraria o artigo nº 305 da RDC nº 17/2010 que determina que a estabilidade de um produto deve ser estabelecida antes de sua comercialização. Os estudos de estabilidade apresentados não atendem aos requisitos estabelecidos pela RDC nº 16/2007, pela RDC nº 17/2010 e pela RE nº 01/2005.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Hemitartarato de zolpidem Sun comprimido revestido, peticionado pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.398, de 21/08/2015, no Diário Oficial da União nº 161, em 24/08/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, através expediente nº 0788823/15-6, de 03/09/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Irbesartana Unichem comprimido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Irbesartana é o nome da substância ativa do medicamento genérico Irbesartana Unichem comprimido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Irbesartana, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antagonista não-peptídico dos receptores da angiotensina II (subtipo AT1).

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Irbesartana Unichem comprimido destina-se ao tratamento de da hipertensão. Pode ser usado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos (ex.: diuréticos tiazídicos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos e agentes bloqueadores dos canais de cálcio de longa duração). Também é indicado para o tratamento da doença renal em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O estudo de bioequivalência foi reprovado por estar em desacordo com os requisitos das Resoluções RE nº 895/2003, RDC nº 27/2012 e RDC nº 1.170/2006.

Para alguns voluntários (praticamente 50% da amostra populacional utilizada), as Fichas Clínicas evidenciam que a última participação em estudo de biodisponibilidade/bioequivalência foi realizada em prazo inferior ao determinado pela Resolução RDC nº 34, de 03 de junho de 2008, o que é considerado uma infração sanitária e uma falha grave frente às Boas Práticas em Biodisponibilidade/Bioequivalência, conforme arcabouço legal brasileiro.

Detectou-se falha na elaboração de protocolo e TCLE, culminando com recrutamento de voluntário com resultado positivo para hepatite B, com consequente falha na observação do princípio básico de Bioética da não-maleficência, uma vez que um provável voluntário doente foi incluído no estudo sem a devida avaliação prévia dos riscos envolvidos.

Após auditoria, foi indicado o cancelamento da certificação do local onde o estudo foi conduzido, pois foram verificadas não conformidades críticas e não compatíveis com a manutenção da certificação, pois ferem princípios basilares das Boas Práticas em



Biodisponibilidade/Bioequivalência dispostos no arcabouço legal Brasileiro, além de impactarem negativamente na rastreabilidade dos dados brutos, afetando a confiabilidade dos dados reportados nos estudos auditados.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Irbesartana Unichem comprimido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Irbesartana Unichem comprimido, petitionado pela empresa Unichem Farmacêutica do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.497, de 03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Itraconazol Brainfarma cápsula dura**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Itraconazol é o nome da substância ativa do medicamento genérico Itraconazol Brainfarma cápsula dura, contendo 100 mg de itraconazol.

1.2. Informações gerais do medicamento

Itraconazol, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antifúngico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Itraconazol Brainfarma cápsula dura destina-se ao tratamento das seguintes patologias: candidíase vulvovaginal, dermatomicoses, pitiríase versicolor, candidíase oral, ceratite micótica, onicomioses causadas por dermatófitos e/ou leveduras, aspergilose e candidíase sistêmicas, criptococose (incluindo meningite criptocócica), histoplasmose, blastomicose, esporotricose, paracoccidiodomicose e outras micoses sistêmicas e tropicais de incidência rara.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O Estudo de Bioequivalência foi reprovado, pois o intervalo de confiança da razão ASCT/ASCR não está dentro do limite de aceitação (80; 125). Assim, as formulações teste e referência são estatisticamente bioinequivalentes.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Itraconazol Brainfarma cápsula dura.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, RE nº 895/2006, RE nº 899/2003, RDC nº 1170/2006 entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Itraconazol Brainfarma cápsula dura, petitionado pela empresa Brainfarma Indústria Química E Farmacêutica S.A, foi publicado na RE nº 2.497, de



03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0839783/15-0, de 21/09/2015, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Levofloxacino Aurobindo comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Levofloxacino é o nome da substância ativa do medicamento genérico Levofloxacino Aurobindo comprimido revestido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Levofloxacino, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antibiótico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Levofloxacino Aurobindo comprimido revestido destina-se ao tratamento de infecções causadas por germes sensíveis ao levofloxacino.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O Relatório Técnico para Bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi reprovado, por estar em desacordo com os requisitos das Resoluções RDC n°. 37/2011, pelas razões descritas a seguir:

- Não foi informado qual foi o método utilizado no estudo de solubilidade, impossibilitando garantir que um dos métodos previstos em no art. 9º, §2º da resolução RDC n°. 37, de 03 de agosto de 2011 – shake-flask ou diagrama de fases – tenha sido empregado.
- Ainda em relação ensaio de solubilidade, não foi apresentado nenhum dado bruto, conforme preconizado no art. 9º, §8º da resolução RDC n°. 37, de 03 de agosto de 2011.
- Quanto aos ensaios de perfil de dissolução comparativa, estes não foram apresentados em todos os meios previstos no art. 12, §2º, II da resolução RDC n°. 37, de 03 de agosto de 2011.
- Também sobre os ensaios de perfil de dissolução comparativa, não foi apresentado nenhum dado bruto, conforme preconizado no art. 12, §5º da resolução RDC n°. 37, de 03 de agosto de 2011.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Levofloxacino Aurobindo comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Levofloxacino Aurobindo comprimido revestido, petitionado pela empresa Aurobindo Pharma Indústria Farmacêutica Limitada, foi publicado na RE nº 2.497, de 03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Losartana potássica Cimed comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Losartana potássica é o nome da substância ativa do medicamento genérico Losartana potássica Cimed comprimido revestido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Losartana potássica, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antagonista do receptor (tipo AT1) da angiotensina II.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Losartana potássica Cimed comprimido revestido destina-se ao tratamento de hipertensão, redução do risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Losartana potássica Cimed comprimido revestido não foi concedido, pois não foi apresentado cumprimento da exigência, o que enseja o indeferimento do pleito, conforme preconizado na RDC nº 204/2005.

A documentação apresentada não atendeu o disposto na RDC nº 16/2007, pelos seguintes motivos:

- a quantificação de uma impureza conhecida não foi incluída nos métodos de análise do IFA pela CIMED e não foram enviados protocolo e o relatório de validação deste método, além de novo laudo de controle de qualidade contemplando o resultado desse teste.
- não foi(ram) enviada(s) validação(ões) do(s) método(s) utilizado(s) pela Cimed para determinação de solventes residuais no IFA.
- não foi enviado DMF atualizado contendo rota de síntese completa apresentando solventes, catalisadores, produtos intermediários e etapas de purificação empregadas na síntese da losartana.
- não foi esclarecido porque certas impurezas citadas no DMF não foram pesquisadas no controle de qualidade do IFA pelo fabricante do mesmo e pela Cimed.
- não foram apresentados estudos de estabilidade acelerada e de longa duração para o IFA.



- não foi apresentado esclarecimento sobre o método de dissolução empregado e as informações não foram incluídas na descrição do método para análise do produto.
- não foi esclarecido como seria garantido que os níveis de solventes residuais no medicamento não extrapolariam os limites definidos, considerando a dose diária ingerida do medicamento (dados relacionados aos excipientes não foram considerados/apresentados).
- não foram apresentados modelos de bulas atualizados.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Losartana potássica Cimed comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Losartana potássica Cimed comprimido revestido, petitionado pela empresa Cimed Indústria de Medicamentos Ltda, foi publicado na RE nº 2.812, de 02/10/2015, no Diário Oficial da União nº 190, em 05/10/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico REPROVADO Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Maleato de dexclorfeniramina é o nome da substância ativa do medicamento genérico Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral.

1.2. Informações gerais do medicamento

Maleato de dexclorfeniramina, a substância ativa deste medicamento genérico, é um composto sintético que antagoniza eficazmente os efeitos característicos da histamina.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral destina-se ao tratamento de alergia, prurido, rinite alérgica, urticária, picada de inseto, conjuntivite alérgica, dermatite atópica e eczemas alérgicos.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral não foi concedido pelos seguintes motivos:

Os estudos de estabilidade e de fotoestabilidade apresentados não atendem aos requisitos estabelecidos pela RE nº 01/2005:

- Os estudos de estabilidade apresentados estão em desacordo com o preconizado pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.9, pois não apresentam o monitoramento de produtos de degradação.
- Também, o estudo de fotoestabilidade apresentado não contempla a avaliação dos produtos de degradação, contrariando o disposto pela RE nº 01/2005, item 2, subitem 2.4.
- O método empregado para a determinação de teor não foi desafiado frente aos possíveis produtos de degradação/impurezas, conforme estabelece a RE nº 899/2003, item 2.1.2., o que compromete a seletividade do método. Assim, não se pode concluir que o método seja apropriado para avaliar a estabilidade química do medicamento.

A empresa solicitante do registro não apresentou as informações sobre o ensaio de pureza enantiomérica.



Não foram apresentados os dados brutos (cromatogramas) dos ensaios de substâncias relacionadas do estudo de estabilidade de longa duração, solicitados em exigência.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Maleato de dexclorfeniramina Belfar solução oral, petitionado pela empresa Belfar Ltda, foi publicado na RE nº 2.812, de 02/10/2015, no Diário Oficial da União nº 190, em 05/10/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Nimesulida Sobral suspensão oral**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Nimesulida é o nome da substância ativa do medicamento genérico Nimesulida Sobral suspensão oral.

1.2. Informações gerais do medicamento

Nimesulida, a substância ativa deste medicamento genérico, é um fármaco anti-inflamatório não esteroideal com ação preferencial sobre a enzima COX-2.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Nimesulida Sobral suspensão oral destina-se ao tratamento de condições que requeiram atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Nimesulida Sobral suspensão oral não foi concedido pelos seguintes motivos:

Bioequivalência

Não foi apresentado estudo de bioequivalência, não sendo cumprido o disposto na RDC nº 16/2007, item 17, letra f.

IFA (Insumo Farmacêutico Ativo)

A empresa não atendeu satisfatoriamente ao item 12.2 do Anexo da RDC nº 16/2007, como se detalha a seguir:

- Foi apresentado DMF desatualizado.
- Não foram informados todos os solventes, reagentes, catalisadores, produtos intermediários e purificação envolvidos na rota de síntese, não atendendo satisfatoriamente ao item 12.2.2 da RDC nº 16/2007.
- O fabricante do IFA não discutiu a aplicabilidade e efetividade da utilização de técnica pouco específica no controle em processo.



- O fabricante do IFA não especificou qual edição da Farmacopeia adotou no controle de qualidade. A referência adotada pela fabricante do medicamento estava desatualizada, contrariando o artigo primeiro da RDC nº 37/2009.
- Contrariando o item 12.2.a do Anexo da RDC nº 16/2007, o fabricante do IFA não apresentou validações dos métodos internos. Além disso, nem o fabricante do medicamento, nem o fabricante do IFA, apresentaram as verificações dos métodos farmacopeicos, contrariando o disposto no artigo 209 da RDC nº 17/2010.
- Tanto na descrição das impurezas quanto nas especificações de controle de qualidade e na descrição da metodologia, não ficou claro quais das impurezas descritas na monografia da Farmacopeia Europeia eram controladas pela empresa, de forma que o item 12.2.3 do Anexo da RDC nº 16/2007 não foi atendido de forma satisfatória.
- Não foi apresentada descrição clara sobre os solventes utilizados na rota de síntese nem esclarecimento do motivo pelo qual fabricante do IFA controlava apenas um deles, de forma que o item 12.2.3 não foi atendido satisfatoriamente. A empresa fabricante do medicamento também não controlava os níveis de solventes residuais no IFA.
- Não foi apresentado controle de um metal residual específico no controle de qualidade do IFA nem justificativa para sua ausência. Deste modo, o item 12.2.4 do Anexo da RDC nº 16/2007 não foi atendido.
- Nem o fabricante do IFA nem o do produto acabado controlavam a forma polimórfica na liberação do lote nem no estudo de estabilidade, nem apresentaram justificativa para a ausência do controle. Portanto, o item 12.2.6 do Anexo da RDC nº 16/2007 não foi atendido satisfatoriamente.
- Nem a empresa fabricante do medicamento nem a fabricante do IFA realizaram o teste de distribuição do tamanho de partículas.
- Para o estudo de estabilidade, a empresa fabricante do IFA não comprovou que as metodologias adotadas para a determinação de teor e substâncias relacionadas eram indicativas de estabilidade. Diante disso, juntamente com ausência da validação/verificação dos métodos, considerou-se que o estudo de estabilidade do IFA não foi conduzido de modo adequado. Também não foi apresentado estudo de fotoestabilidade do IFA.

Excipientes e Material de Embalagem

A empresa utilizou referências de controle de qualidade dos excipientes e material de embalagem desatualizadas. Portanto, o controle de qualidade dos excipientes e o do material de embalagem não atendeu satisfatoriamente aos itens 12.1 e 15 da RDC nº 16/2007 e ao artigo primeiro da RDC nº 37/2009.

Relatório de Produção

Não ficou claro o procedimento realizado em uma das etapas da produção.

Controle de Qualidade

A empresa não conseguiu cumprir de forma satisfatória o item 13 do Anexo da RDC nº 16/2007:



- Em relação às especificações, a empresa fabricante do medicamento não esclareceu quais os microrganismos pesquisados no teste de pesquisa de patógenos.
- Além disso, não realizou os testes de determinação de substâncias relacionadas, uniformidade de dose unitária, distribuição do tamanho de partículas, redispersibilidade e teste de dissolução. Ainda, não realizou o doseamento do conservante no controle de qualidade e estudo de estabilidade.
- A empresa não monitorou os solventes residuais em todas as matérias-primas, não apresentou declaração dos fabricantes de cada matéria-prima sobre os limites de solventes residuais e nem controlou os solventes no produto acabado. Com isso, não garantiu que os níveis de solventes residuais no produto acabado não extrapolavam os limites definidos em compêndio oficial.
- A empresa não apresentou discussão sobre o impacto da forma polimórfica e da interconversão polimórfica sobre a qualidade, segurança e eficácia do produto. Nem tampouco controlou a forma polimórfica do IFA que adquiriu e a forma presente no seu produto (tanto na liberação quanto no estudo de estabilidade).

Estabilidade

A empresa não atendeu satisfatoriamente ao item 14 do Anexo da RDC nº 16/2007 e à RE nº 1/2005:

- A empresa não apresentou protocolo para os estudos de estabilidade, nem deixou claro qual a metodologia utilizada no estudo. Além disso, não foram avaliadas as substâncias relacionadas no estudo de estabilidade. A ausência deste teste fere os itens 2.9 e 4 do Anexo da RE nº 1/2005.
- A empresa utilizou um método não seletivo e não indicativo de estabilidade para a determinação do teor.
- No estudo de estabilidade acelerada, a empresa realizou a pesquisa de patógenos apenas no início do estudo, em desacordo com o item 4 do Anexo da RE nº 1/2005.
- Não foi apresentado estudo de fotoestabilidade do produto acabado, contrariando o disposto no item 2.7 do anexo da RE nº 1/2005.
- Quanto ao teste de eficácia microbiana, o mesmo não foi realizado ao término do tempo de prateleira. Além disso, a empresa não apresentou o protocolo, mas apenas o procedimento geral. Assim, não ficou claro quantas unidades da amostra foram utilizadas, qual o volume de inóculo utilizado e se o inóculo foi feito diretamente na embalagem do produto ou se foi feito um *pool* do conteúdo de algumas embalagens. Além disso, não foi esclarecido se a empresa faz uso de neutralizante dos conservantes para plaqueamento da amostra e qual o neutralizante utilizado. Por fim, não foram apresentados os controles positivos do meio de cultura.

Equivalência Farmacêutica

O estudo de equivalência farmacêutica apresentado não atendeu satisfatoriamente ao item 16 da RDC nº 16/2007 e à RDC nº 31/2010. O Centro de Equivalência Farmacêutica não discriminou os patógenos pesquisados no teste de pesquisa de patógenos. Além disso, contrariando os artigos 10 e 11 da RDC nº 31/2010, não validou a metodologia de determinação do teor do fármaco. Ainda, contrariando o artigo 9º da mesma norma, não realizou o teste de viscosidade e a determinação de teor não é expresso em função do valor rotulado.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Nimesulida Sobral suspensão oral.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Nimesulida Sobral suspensão oral, petitionado pela empresa Theodoro F Sobral & Cia Ltda, foi publicado na RE nº 2.497, de 03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Ácido tranexâmico Novafarma solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Ácido tranexâmico é o nome da substância ativa do medicamento genérico Ácido tranexâmico Novafarma solução injetável.

1.2. Informações gerais do medicamento

Ácido tranexâmico, a substância ativa deste medicamento genérico, é um agente antifibrinolítico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Ácido tranexâmico Novafarma solução injetável destina-se ao controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. E, também, para o tratamento do angioedema hereditário.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa Novafarma realizou estudos de estabilidade do medicamento com método de teor não indicativo de estabilidade, o que levou à reprovação dos estudos de estabilidade acelerado, de longa duração, fotoestabilidade e estabilidade após diluição.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Ácido tranexâmico Novafarma solução injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.



4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Ácido tranexâmico Novafarma solução injetável, petitionado pela empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda, foi publicado na RE nº 2.092, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0694747/15-6, de 06/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Olanzapina Sun comprimido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Olanzapina é o nome da substância ativa do medicamento genérico Olanzapina Sun comprimido.

1.2. Informações gerais do medicamento

Olanzapina, a substância ativa deste medicamento genérico, é um antipsicótico atípico que pertence à classe das tienobenzodiazepinas.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Olanzapina Sun comprimido destina-se ao tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, nas quais sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. A olanzapina alivia também os sintomas afetivos secundários, comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. É também indicada, em monoterapia ou em combinação, para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida. Esse fármaco ainda prolonga o tempo de eutímia e reduz as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Olanzapina Sun comprimido não foi concedido pelos seguintes motivos:

- O fabricante do IFA não apresentou estudo acelerado completo ou de longa duração de 12 meses em zona climática IVb, em desacordo com a Resolução RDC 45/2012.
- No estudo de estabilidade do medicamento, o fabricante do medicamento não realizou a quantificação de duas impurezas conhecidas em todas as frequências do estudo. Além disso, o teste de degradação forçada não foi realizado para demonstrar que a metodologia adotada para o ensaio é indicativa de estabilidade.
- No estudo de estabilidade de longa duração do biolote, uma das impurezas está acima do limite estabelecido pela Farmacopeia Americana, em alguns tempos. Esta impureza também está acima deste limite no estudo de estabilidade acelerada dos lotes. Portanto, o estudo de estabilidade do produto acabado está reprovado.
- Não foi possível confirmar se o biolote foi produzido com lotes do IFA fabricados após a mudança da rota de síntese do IFA informada pela empresa.



- O fabricante do medicamento não apresentou a verificação do método da Farmacopeia Americana de substâncias relacionadas. Além disso, para o parâmetro precisão (repetibilidade) da validação de dissolução, não é demonstrado que os resultados obtidos atendem o desvio padrão relativo estabelecido.
- A validação parcial do método de impurezas pela importadora está desatualizada, não quantificando duas impurezas conhecidas. Portanto, a validação parcial para o método de substâncias relacionadas está reprovada.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Olanzapina Sun comprimido 2,5 mg, 5,0 mg e 10 mg.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Olanzapina Sun comprimido, peticionado pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.398 de 19/08/2015, no Diário Oficial da União nº 161, em 24/08/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico REPROVADO Paracetamol Nativita suspensão oral

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Paracetamol é o nome da substância ativa do medicamento genérico Paracetamol Nativita suspensão oral.

1.2. Informações gerais do medicamento

Paracetamol, a substância ativa deste medicamento genérico, é um analgésico e antitérmico não pertencente aos grupos dos opiáceos e salicilatos.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Paracetamol Nativita suspensão oral destina-se a ser utilizado para a redução da febre e para o alívio temporário de dores leves a moderadas, tais como: dores associadas a gripes e resfriados comuns, dor de cabeça, dor de dente e dor de garganta.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa não peticionou o assunto “Aditamento – adequação à medicamento clone”, nos termos do art. 23 da Resolução-RDC nº 31, de 29 de maio de 2014, que dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências:

Art. 23. Para fins de análise de solicitação de registro de medicamentos genéricos e similares já protocolada nos termos da Instrução Normativa IN nº 6, de 23 de dezembro de 2008, pendente de análise técnica, as empresas deverão peticionar eletronicamente junto à Anvisa o assunto Aditamento - adequação à medicamento clone, no prazo de 90 (noventa) dias a partir da data de publicação desta Resolução, e apresentar a seguinte documentação, sob pena de indeferimento do registro:

I - declaração de vínculo ao processo matriz, conforme Anexo I;

II - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;

III - dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento;

IV - layout de embalagem; e

V - nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento. (GRIFO NOSSO)



3. Conclusão

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 31/2014, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Paracetamol Nativita suspensão oral, petitionado pela empresa Nativita Ind. Com. Ltda., foi publicado na RE nº 2.403, de 21/08/2015, no Diário Oficial da União em 24/08/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Piperacilina sódica e tazobactam sódico são os nomes das substâncias ativas do medicamento genérico Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável.

O registro foi solicitado para frasco ampola de vidro transparente contendo 2 g + 250 mg ou 4 g + 500 mg de piperacilina e tazobactam, respectivamente.

1.2. Informações gerais do medicamento

Piperacilina sódica e tazobactam sódico é uma associação antibacteriana injetável que consiste de um antibiótico semissintético, a piperacilina sódica e um inibidor da β -lactamase, o tazobactam sódico, uso sistêmico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável é indicado para o tratamento de diversas infecções bacterianas sistêmicas e/ou locais causadas por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios e anaeróbios sensíveis à piperacilina/tazobactam ou à piperacilina.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável não foi concedido, pois a documentação do fabricante do IFA foi encaminhada para a Anvisa fora do prazo legal para cumprimento da exigência estabelecido na RDC nº 204/2005.

Portanto, não foram apresentadas, no prazo legal, as informações sobre a composição da mistura de fármacos, DMF da piperacilina e do tazobactam contendo estudo de estabilidade, fotoestabilidade, informações sobre polimorfismo e quiralidade, bem como caracterização da molécula, laudo de controle de qualidade desses IFAs, além de métodos de análise dos IFAs com referências utilizadas e validações dos métodos (se não farmacopeicos). Também não foram apresentados no prazo legal, esclarecimentos sobre as diferenças observadas nas especificações e análise das impurezas farmacopeicas e estudo de estabilidade em condições de zona IVb e estudo de fotoestabilidade da mistura de fármacos.



2.3. CONCLUSÃO:

O processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº.8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, Resolução RDC 204/05 e outros atos complementares.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Piperacilina sódica + tazobactam sódico Blau pó para solução injetável, petitionado pela empresa Blau Farmacêutica S.A., foi publicado na RE nº 2.570, de 11/09/2015, no Diário Oficial da União nº 175, em 14/09/2015. Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0852007/15-1, de 23/09/2015, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Succinato sódico de metilprednisolona Blau pó para solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Succinato sódico de metilprednisolona é o nome da substância ativa do medicamento genérico Succinato sódico de metilprednisolona Blau pó para solução injetável.

1.2. Informações gerais do medicamento

Succinato sódico de metilprednisolona, a substância ativa deste medicamento genérico, é um potente esteroide sintético com função anti-inflamatória e metabólica.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Succinato sódico de metilprednisolona Blau pó para solução injetável destina-se ao tratamento de alguns distúrbios endócrinos, reumáticos, doenças do colágeno e do complexo imune, doenças dermatológicas, estados alérgicos, doenças oftálmicas, gastrintestinais e respiratórias, distúrbios hematológicos, doenças neoplásicas, estados edematosos e doenças do sistema nervoso, entre outros.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

Não foi apresentada a composição do produto intermediário no Formulário de Petição 1 e bula, contrariando o disposto no §9º do Art.12, da Lei nº 6360/76 e anexo 1 da RDC nº 47/2009.

Não foram apresentadas informações relativas à produção de três lotes do produto intermediário, conforme preconiza a RDC nº 16/2007, item 11.3 do anexo.

A terceirização do controle de qualidade do diluente não atende as condições de alta periculosidade/complexidade ou baixa frequência, contrariando o disposto no Art.29 da RDC nº 25/2007.

O controle de qualidade da embalagem não contém todos os testes preconizados na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, em desacordo com o item 15 anexo da RDC nº 16/2007.

Não foram apresentados resultados de estudos de estabilidade para lotes produzidos com três diferentes lotes do produto intermediário, conforme preconizado no item 14.1 da RDC nº 16/2007.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Succinato sódico de metilprednisolona Blau pó para solução injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Succinato sódico de metilprednisolona Blau pó para solução injetável, petitionado pela empresa Blau Farmacêutica S.A., foi publicado na RE nº 2.092, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0698828/15-8, de 07/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Temozolomida Accord cápsula dura**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Temozolomida é o nome da substância ativa do medicamento genérico Temozolomida Accord cápsula dura.

1.2. Informações gerais do medicamento

Temozolomida, a substância ativa deste medicamento genérico, é um agente antineoplásico.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Temozolomida Accord cápsula dura destina-se ao tratamento de glioblastoma multiforme recém-diagnosticado concomitantemente à radioterapia e em adjuvância posterior e glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico, recidivante ou progressivo após terapia padrão. Também é indicado no tratamento de pacientes com melanoma maligno metastático em estágio avançado.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

Instrução processual

- Os volumes do processo de registro e do cumprimento de exigência continham número de páginas em desacordo com o inciso III do artigo 5º da RDC nº 25/2011.

Documentação relacionada ao fármaco

- A empresa fabricante do fármaco não apresentou a verificação dos métodos, prevista no capítulo geral da USP <1226> *Verification of Compendial Procedures*. A empresa não comprovou, por exemplo, a ausência de interferência no método de impurezas e a adequação no uso de colunas equivalentes.
- A fabricante do fármaco declara que há outros solventes classe 2 possíveis de serem encontrados no ativo, porém tais solventes não constam na rota de síntese enviada tampouco são monitoradas pela empresa.



- A fabricante do fármaco não demonstrou na validação do método de solventes que o uso de colunas equivalentes é satisfatório, em desacordo com a Tabela 4 da RE 899/2003.
- A empresa fabricante do medicamento não apresentou a verificação dos métodos, previsto no capítulo geral da USP <1226> *Verification of Compendial Procedures* e parágrafo único do art. 209 da RDC 17/2010 (BPF).
- A fabricante do medicamento não apresentou racional técnico para a revisão da frequência da análise microbiológica tampouco enviou laudo de análise de controle de qualidade com tal teste.
- A fabricante do medicamento não utilizou a concentração limite dos solventes na precisão intermediária na validação do método de solventes residuais, em desacordo com o item 2.4 da RE 899/2003. Além disso, não foram enviados alguns dados brutos/ cromatogramas da seletividade e o adendo apresentado não foi realizado pela fabricante do medicamento.

Controle de qualidade dos excipientes

- Não foram apresentados os testes de solventes nas cápsulas de gelatina dura e controle de fungos. Destacamos que, para fins de registro, a empresa deve comprovar que é capaz de realizar todos os testes necessários e a análise reduzida (*skip testing*) não é avaliada, considerando que é uma informação referente a Boas Práticas de Fabricação.
- A empresa informou que um dos testes é realizado pelo fornecedor, porém a especificação apresentada não está de acordo com a USP. Além disso, a fabricante do medicamento não apresentou o método revisado com adequação de dois testes, estando em desacordo com a USP.

Relatório de produção

- O cálculo do teor e da uniformidade de conteúdo feito para um lote está incorreto.
- Os lotes submetidos para registro foram fabricados há mais de 3 anos da submissão, em desacordo com o item 11.3.1 do capítulo III – Documentação para registro da RDC 16/2007.

Controle de qualidade do medicamento

- Considerando o limite de um dos solventes para um dos excipientes e a dose máxima diária de temozolomida, a quantidade ingerida deste solvente seria superior ao considerado seguro de acordo com o guia ICH Q3C(R5) *Impurities: guideline for residual solvents*. Portanto, a empresa deveria incluir o teste de solventes residuais e definir um limite seguro para essa concentração, de forma a evitar qualquer risco.
- Considerando que é adotado um limite mais estreito para outros mercados e os resultados apresentados nos estudos de estabilidade, a especificação de umas das impurezas e das impurezas totais não foi considerada adequada.
- A única impureza especificada no método de pureza pela empresa elui no volume morto e pode ser confirmado pelo baixo fator capacidade (k' prime), sendo o recomendado maior que 2,0. Como o pico deveria estar bem resolvido de outros picos e do volume morto, o método demonstra não ser adequado para quantificar a impureza, portanto, a especificidade do método não é comprovada, estando em desacordo com a RE 899/2003. Além disso, na



- validação apresentada considerando o limite de especificação, a empresa apresenta uma correção na quantidade recuperada, porém não há qualquer esclarecimento/ justificativa.
- Ainda, nos cromatogramas de pureza cromatográfica de dois lotes foi observada coeluição da impureza conhecida com uma impureza desconhecida e não foi demonstrado que a integração foi feita de forma a quantificar corretamente a impureza conhecida. Nos dados brutos da estabilidade e no estudo de degradação forçada também se observa coeluição com impurezas desconhecidas e muitas destas não aparecem no comprimento de onda utilizado para quantificação de impurezas desconhecidas. Dessa forma, é possível concluir que a detecção de impurezas desconhecidas em apenas um comprimento de onda não é apropriada.
 - No estudo de degradação forçada, observa-se baixa degradação em todas as condições (exceto por uma), o que compromete a análise de queda de teor/ formação de impurezas. Em uma condição se observa uma queda de teor sem detecção de formação de impurezas, portanto, não é possível concluir quanto à especificidade do método.
 - A empresa importadora não adequou o limite do teste de dissolução em linha com o fabricante do medicamento, não incluiu as precauções referentes à estabilidade das soluções e não adequou a forma de preparo das soluções no teste de impurezas e teor, portanto, não houve harmonização com o método da fabricante do medicamento.
 - A empresa importadora não avaliou a interferência das cápsulas de todas as concentrações no método de dissolução, em desacordo com o capítulo geral <1092> *The Dissolution Procedure: Development and Validation* da USP. A empresa não encaminhou o protocolo/ relatório revisado corrigindo os erros de transcrição que informa terem ocorrido. Além disso, os resultados dos dados brutos enviados não coincidem com os descritos no relatório.
 - No protocolo de validação do método de teor, a preparação da amostra está diferente da utilizada pelo fabricante do medicamento. Além disso, a precisão do método foi realizada com padrão ao invés de 6 preparos de amostra, em desacordo com a RE 899/03. Também, houve alteração do método pela empresa fabricante, dessa forma, a empresa deveria ter reavaliado/ conduzido uma nova validação (repetibilidade/ precisão intermediária).
 - No protocolo de validação do método de pureza cromatográfica foi incluso o nome químico de uma impureza utilizada na validação que não corresponde ao nome desta impureza interna (fabricante do IFA). Além disso, a faixa avaliada de outra impureza na validação não cobre o limite de especificação. Também, houve alteração do método pela empresa fabricante, dessa forma, empresa deveria ter reavaliado/ conduzido uma nova validação (repetibilidade/ precisão intermediária).
 - A importadora não apresentou validação parcial de teor e dissolução para a concentração de 5mg (apenas para substâncias relacionadas), uma vez que essa concentração não é considerada proporcional conforme art. 6º da RDC 37/11.
 - A importadora também não apresentou os laudos de controle de qualidade das concentrações de 5mg, 20mg e 100mg, em desacordo com o item 5.5 do capítulo III – Documentação para registro da RDC 16/07.

Relatório de desenvolvimento do método de dissolução

- A empresa não apresentou o relatório em conformidade com o Art. 14 da RDC 31/10, pois não foram testados diferentes aparatos e velocidades de rotação para o método, portanto, em



desacordo com a alínea c do inciso III do referido artigo. De acordo com a referida RDC, o relatório deve conter dados que demonstrem que o método é discriminativo.

Estudos de estabilidade

- Considerando que o método de pureza cromatográfica do produto acabado não foi considerado adequado, os resultados dos estudos de estabilidade não podem ser considerados válidos para fins de registro.
- A empresa não apresentou estudos de fotoestabilidade para as concentrações de 5mg e 250mg, em desacordo com o item 2.7 da referida RE.
- A empresa não apresentou resultados dos estudos de estabilidade em uso para as concentrações de 5mg e 250mg. O produto se apresenta na forma de frasco multidose, a estabilidade do produto pode ser afetada por diversos fatores, como número de vezes que o frasco será aberto e a exposição do medicamento ao ambiente. Além disso, não está prevista a realização do teste de água, sem apresentação de qualquer justificativa.

Equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo

- Não houve resposta para as falhas/ dúvidas referentes aos resultados, padrões e validações parciais dos métodos utilizados pelo centro, portanto, o estudo apresentado não pode ser considerado satisfatório para fins de comprovação da equivalência farmacêutica, por estar em desacordo com a RDC 31/10. O produto não comprova a equivalência e não atende a definição de medicamento genérico.

Bula e rotulagem

- A empresa não apresentou a informação sobre o material do sachê dessecante e a comprovação do atendimento da seção XXI da RDC 71/09.

Relatório técnico para bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

- Não foram apresentados registros de que o ensaio de solubilidade foi realizado após a solução alcançar equilíbrio, visto que foram apresentados dados de apenas um ponto de coleta. Desta forma, o ensaio foi realizado em desacordo com o parágrafo 2º, art. 9º da RDC 37/2011.
- Não foram apresentados registros do pH das soluções no início e no final dos perfis de dissolução comparativos em desacordo com inciso V, parágrafo 2º, art. 12º da RDC 37/2011.
- Não foi apresentado perfil de dissolução comparativo da apresentação de 5 mg realizado com volume de 900 ml, em desacordo com inciso VI, parágrafo 2º, art. 12º da RDC 37/2011. Cabe ressaltar que, por tratar-se de ensaio de perfil de dissolução comparativo com fins de subsidiar a bioisenção baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o ensaio deve ser realizado conforme o disposto na referida resolução, não sendo aceitas outras referências.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Temozolomida Accord cápsula dura.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Temozolomida Accord cápsula dura, petitionado pela empresa Accord Farmacêutica Ltda, foi publicado na RE nº 2.333, de 14/08/2015, no Diário Oficial da União nº 156, em 17/08/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Alprazolam Sun comprimido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Alprazolam é o nome da substância ativa do medicamento genérico Alprazolam Sun comprimido. Foi solicitado registro para apresentações comerciais em cartuchos com 20, 30, 100, 200 e 500 comprimidos, nas concentrações de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,0 mg, em strip de alumínio.

1.2. Informações gerais do medicamento

Alprazolam, a substância ativa deste medicamento genérico, é um benzodiazepínico que atua no sistema nervoso.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Alprazolam Sun comprimido destina-se ao tratamento de transtornos de ansiedade.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa não apresentou avaliação de produtos de degradação no estudo de estabilidade do medicamento, para nenhuma das dosagens (0,25 mg; 0,5 mg; 1,0 mg e 2,0 mg), contrariando o disposto no item 2.9 do Anexo da RE nº 01/2005.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Alprazolam Sun comprimido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Alprazolam Sun comprimido, peticionado pela empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.092, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento genérico
REPROVADO Anastrozol Natco comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Anastrozol é o nome da substância ativa do medicamento genérico Anastrozol Natco comprimido revestido.

Foi solicitado registro para comprimidos revestidos contendo 1 mg de anastrozol.

1.2. Informações gerais do medicamento

Anastrozol, a substância ativa deste medicamento genérico, é um inibidor não-hormonal da aromatase altamente seletivo.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Anastrozol Natco comprimido revestido destina-se a ser utilizado no tratamento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O Estudo de Bioequivalência foi reprovado uma vez que foram detectados efeitos de sequência significativos sem atender o disposto no item 4 da RE nº 898/2003, que estabelece que o efeito de sequência deve ser justificado e em um estudo cruzado 2x2 pode ser aceito apenas quando, dentre outros fatores, um período de eliminação adequado foi estabelecido e as amostras de pré-dosagem não apresentam qualquer nível de fármaco detectável em todos os voluntários.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Anastrozol Natco comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, RE nº 898/2003 entre outras normativas relacionadas.



4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Anastrozol Natco comprimido revestido, petitionado pela empresa Natcofarma Do Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2497, de 03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0842555/15-8, de 22/09/2015, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.

ANEXO C - PPAM de reprovação de medicamentos genéricos avaliados após a vigência da RDC 53/2015



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto cloreto de suxametônio, pó liofilizado para solução injetável, 100 mg e 500 mg na vigência da RDC nº. 16/2007.

Cada frasco-ampola contém 110 mg de cloreto de suxametônio di-hidratado equivalente a 100mg de cloreto de suxametônio anidro.

Cada frasco-ampola contém 550 mg de cloreto de suxametônio di-hidratado equivalente a 500mg de cloreto de suxametônio anidro.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 100 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CT FA VD TRANS
- ✓ 100 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CX 12 FA VD TRANS (*)
- ✓ 100 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS (*)
- ✓ 500 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CT FA VD TRANS
- ✓ 500 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CX 12 FA VD TRANS (*)
- ✓ 500 MG PO LIOF SOL INJ IV/IM CX 25 FA VD TRANS (*)

(*) DESTINAÇÃO HOSPITALAR

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O processo referente à análise do medicamento cloreto de suxametônio da empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda. foi protocolado em 2008 e, após análise, foi emitida exigência em 2009. Inicialmente a empresa solicitou a prorrogação de prazo para o cumprimento da exigência e em seguida solicitou o arquivamento temporário do processo. Em 2011, a empresa peticionou o desarquivamento, retornando o processo à fila de análise. Considerando o estabelecido no art. 10 da RDC nº 204/2005, vigente à época do protocolo do desarquivamento da petição (*Art. 10. Quando ocorrer o arquivamento temporário do processo, o mesmo perderá a prioridade da ordem*



cronológica de entrada, ficando submetido, quando do seu desarquivamento, ao cumprimento da regulamentação vigente - grifo nosso), em 2018 o processo foi analisado, concluindo pelo indeferimento.

O registro do medicamento cloreto de suxametônio não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

Documentação do insumo farmacêutico ativo (IFA):

- A rota de síntese apresentada no DMF encontra-se incompleta, em desacordo com a RDC nº 16/2007, item 12.2, b (*A empresa solicitante do registro, deverá enviar cópias das documentações, abaixo discriminadas, em papel timbrado da(s) empresa(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s), ... 12.2.2. Rota de síntese, com descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados*). Não foram apresentadas informações adequadas do material de partida, dos intermediários da reação, dos solventes e catalizadores utilizados, dos subprodutos e intermediários não isolados.
- Além da ausência das informações obrigatórias acerca do IFA, as informações acerca do produto intermediário também estavam incompletas.
- A empresa tampouco apresentou dados sobre a formação de impurezas provenientes da rota de síntese do ativo e do material de partida, bem como produtos de degradação. Cabe ao fabricante do IFA fazer um levantamento de impurezas potenciais e comprovar que a estratégia de controle proposta está adequada. Ressaltamos ainda que essa discussão deve envolver justificativas e esclarecimentos sobre o potencial dos materiais de partida e intermediários serem considerados impurezas no IFA final, em cumprimento ao item 12.2.4 da RDC nº 16/2007, o qual estabelece que na documentação do fármaco devem ser apresentadas informações com relação a quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco. É imprescindível a discussão de qualquer impureza proveniente da rota de síntese utilizada pela empresa, não se limitando às impurezas descritas em compêndios oficiais, uma vez que rotas diferentes podem gerar perfis de impureza diferentes. A empresa deve listar estas impurezas e ter sua origem declarada com detalhamento relativo ao passo da síntese, purificação ou cristalização no qual se dá o surgimento e justificar no DMF. Deve-se considerar impureza: impurezas orgânicas, inorgânicas e solventes residuais.
- Ainda, não foram informados os solventes orgânicos provenientes da rota de síntese e não foi realizado controle destes na especificação do ativo, em desacordo com o item 12.2.2. e 12.2.4 da RDC nº 16/2007, (b) *A empresa solicitante do registro, deverá enviar cópias das documentações, abaixo discriminadas, em papel timbrado da(s) empresa(s) fabricante(s) do(s) fármaco(s), ... 12.2.2. Rota de síntese, com descrição das moléculas intermediárias, seus nomes químicos e solventes utilizados; (...) 12.2.4. Quantificação e limites dos principais contaminantes, de acordo com a rota de síntese do fármaco*).
- Dessa forma, não foi possível avaliar adequadamente a qualidade do fármaco, o que não nos permite concluir que o fármaco produzido atende ao art. 76 da Lei nº 6.360/1976 (*Art. 76. Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semi-elaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde.*).



Controle de qualidade e estabilidade do IFA pelo fabricante do IFA e do medicamento:

- Conforme a RDC nº 16/2007, em seu item 12.2, alínea “a”, a empresa fabricante do medicamento deve citar a referência bibliográfica adotada no controle de qualidade do fármaco ou, no caso de utilização de metodologia analítica não descrita em compêndio oficial reconhecido pela Anvisa, deve apresentar especificações e métodos analíticos adotados. As empresas fabricantes do fármaco e do medicamento informaram seguir como referência a USP 29 e 30, respectivamente. Entretanto, as especificações utilizadas pelas empresas não estão de acordo com as especificações estabelecidas na monografia compendial adotada e reconhecida pela Anvisa.
- Embora a empresa fabricante do IFA informe que utiliza como referência para o controle de qualidade do ativo a monografia da USP 29 e a Farmacopeia Europeia (ensaio de pH), foram verificadas as seguintes não conformidades:
 - ✓ A empresa não realiza todos os testes preconizados nestes compêndios, uma vez que não constam da especificação do ativo os ensaios de cloreto, resíduo por ignição e solventes residuais.
 - ✓ Verificou-se que, no ensaio de teor realizado pela fabricante do IFA, embora a empresa informe que segue a metodologia da USP, há diferença nos parâmetros cromatográficos da metodologia utilizada em relação à metodologia farmacopeia. Verificou-se também diferença na quantidade de amostra injetada e na fórmula para cálculo do teor, além da empresa não informar o limite máximo aceitável para o fator de assimetria. Não foi apresentada justificativa para as alterações.
 - ✓ A empresa fabricante do fármaco não verifica todas as impurezas descritas na monografia da USP.
 - ✓ A empresa não realiza o ensaio de solventes residuais, preconizado na monografia do ativo e do pó de cloreto de suxametônio.
- Quanto à empresa fabricante do medicamento, foram verificadas as seguintes não conformidades:
 - ✓ Ensaio de substâncias relacionadas - a empresa não realiza avaliação de todas as impurezas, em desacordo com o preconizado na metodologia da USP. Além disto, embora informe que realiza a avaliação de algumas impurezas, nos laudos apresentados, estes valores não foram quantificados, sendo apresentado apenas com resultado os dizeres “conforme”.
- Diante dos fatos expostos, entende-se que o parágrafo único, art. 2º da RDC nº 49/2010 foi descumprido (*Art. 2º Os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira. Parágrafo único. Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais na quinta edição da Farmacopeia Brasileira, para o controle de insumos e produtos farmacêuticos admitir-se-á a adoção de monografia oficial, em sua última edição, de códigos farmacêuticos estrangeiros, na forma disposta em normas específicas*).



- Ressalta-se que as seguintes não conformidades verificadas no controle de qualidade do IFA foram motivo de notificação de exigência, tendo sido solicitado à empresa:
 - ✓ Justificativa para a não realização pelo fabricante de todos os ensaios descritos na USP e EP: A empresa, no momento do desarquivamento do processo, apresentou laudos do cloreto de suxametônio fabricados em 08/2006 e utilizados como matéria-prima para produção do IFA cloreto de suxametônio estéril liofilizado. No entanto, estes laudos não atendem ao preconizado na farmacopeia, tendo em vista que continuam ausentes nos laudos apresentados a avaliação de solventes residuais e não há quantificação de todas as impurezas. A quantificação das potenciais impurezas do ativo, sejam elas impurezas orgânicas, inorgânicas, produtos de degradação ou solventes, deve fazer parte das especificações do IFA que será utilizado na fabricação do medicamento, no caso o cloreto de suxametônio estéril liofilizado e não apenas do laudo da “matéria-prima” ou “material de partida” utilizado na fabricação do IFA. Assim, entende-se que a empresa não cumpriu a exigência satisfatoriamente, de acordo com o art. 11 da RDC nº 204/2005 “*O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento*”.
 - ✓ Justificativa para a ausência do ensaio de colina (Teste 2 - Pureza Cromatográfica) nos certificados de análise: em 2010, a empresa solicitou o arquivamento do processo e apresentou como uma das justificativas a necessidade de tempo para cumprimento deste item da exigência, alegando que “a empresa está em fase de orçamento e avaliação da viabilidade de aquisição do equipamento previsto na USP para realização do ensaio de colina (Teste 2— Pureza cromatográfica) aplicável à matéria-prima. Entretanto, ao protocolar o desarquivamento do processo em 2011, apresentou o seguinte esclarecimento: “...*Em razão deste equipamento ser aplicável exclusivamente para este insumo e considerando as análises realizadas na fase de desenvolvimento (análise de colina conforme EP) e teste de pureza cromatográfica realizada no produto terminado para determinação do limite de impurezas totais, a empresa solicita que seja concedido o registro de cloreto de suxametônio, assumindo o compromisso de aquisição imediata do cromatógrafo de íons após o deferimento do registro para posterior geração dos lotes de matéria-prima, em conformidade à especificação e método de análise descritos na USP*”. Adicionalmente, a empresa apresentou resultados da análise de limite de colina seguindo o método descrito na Farmacopeia Europeia (metodologia não descrita nas especificações do produto) e informou que “Para análise do limite de colina (Teste 2 - Pureza cromatográfica), considerando que a empresa Novafarma ainda não dispunha do equipamento previsto na USP, optou-se pela análise deste limite de acordo com o método descrito na Farmacopeia Europeia, com o objetivo de avaliação do fabricante. Entretanto, não foi incluído no laudo de análise dos lotes em razão de adotar a USP como referência de especificação de qualidade para o insumo em questão.
- Assim, entende-se que a empresa não cumpriu a exigência satisfatoriamente, por ter apresentado resultados realizados por outro método diferente do estabelecido em suas especificações, por não ter resolvido a não conformidade observada mesmo após a solicitação do arquivamento temporário e por ter se comprometido a adquirir o referido equipamento apenas após o deferimento do processo. Soma-se a isto o fato no período entre o protocolo



da petição de desarquivamento e o início da análise técnica a empresa teve oportunidade de discutir as especificações apresentadas, atualizá-las e corrigir os problemas verificados, mas não o fez. De acordo com o art. 11 da RDC nº 204/2005 “*O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento*”.

- Conforme detalhado acima, a empresa fabricante do IFA realizou modificações no método para avaliação do teor do IFA, entretanto, não apresentou o relatório de validação desta metodologia analítica. De acordo com a RE nº 899/2003 e a letra a do item 12.2 da RDC nº 16/2007, no caso da utilização de metodologia analítica não descrita em compêndio oficial reconhecido pela ANVISA, a empresa deve apresentar a validação dessa metodologia, conforme Guia para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos.
- Os estudos de estabilidade conduzidos pela empresa fabricante do IFA tampouco foram conduzidos em linha com a monografia do ativo vigente à época de sua condução (USP 29).
- No estudo acelerado só foram apresentados os resultados de impurezas totais, enquanto que no estudo de longa duração de 2 lotes foram avaliadas, além das impurezas totais, outros dois tipos de impurezas. Não foram avaliadas todas as impurezas constantes das especificações da farmacopeia americana (USP 29), descumprindo assim o art. 2º da RDC nº 49/2010 e o art. 76 da Lei 6360/76 (*Art. 76. Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semielaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde*).
- A ausência de avaliação microbiológica e das impurezas estabelecidas nos métodos compendiais para o ativo no estudo de estabilidade não permitem comprovar a qualidade do IFA por todo o período de validade proposto, em desacordo com o estabelecido no art. 76 da Lei nº 6.360/1976 (*Art. 76. Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semielaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde*).

Especificação da faixa de pH pelo fabricante do ativo e do medicamento:

- As especificações para o ensaio de pH utilizadas pela empresa fabricante do medicamento não estão de acordo com as especificações estabelecidas pelo fabricante do IFA, cuja referência utilizada era a monografia descrita na Farmacopeia Europeia, e os valores encontrados nos laudos de alguns lotes emitidos pelo fabricante do medicamento, estão fora da especificação adotada pela empresa fabricante do IFA.

Controle de qualidade e estudo de Estabilidade do Produto Acabado

- A empresa não cumpriu satisfatoriamente os itens da exigência quanto à adequação da faixa de teor conforme a monografia da USP, uma vez que o produto pó deveria atender a mesma especificação do ativo. Porém, a empresa justificou que a faixa é inviável e manteve o critério inicial. Essa faixa foi considerada inadequada.



- A empresa realizou o ensaio de substâncias relacionadas (pureza cromatográfica) utilizando como referência a USP 30 (monografia do cloreto de suxametônio pó). Entretanto, o método utiliza cromatografia em camada delgada, um método semi-quantitativo, não sendo apropriado para avaliação nos estudos de estabilidade por não possibilitar a análise de tendências e tirar conclusões acerca do prazo de validade. A empresa também não comprovou que o método seja adequado para quantificar produtos de degradação no produto acabado. A avaliação das impurezas e contaminantes no controle de qualidade do medicamento é essencial para comprovar sua qualidade e pureza. A mensuração de produtos de degradação no produto acabado é essencial para a análise da qualidade do medicamento, sendo um teste universal, como preconizado pelo capítulo “Impurities in drug substances and drug products” da Farmacopeia Americana (USP), e pelos Guias Q3B(R2) “Impurities in new drug products” e Q6A “Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances” do ICH.
- A ausência de informações sobre as impurezas e produtos de degradação que podem estar presentes no produto terminado não permite comprovar a qualidade e segurança do medicamento e viola o art. 16 e seu inciso II da Lei 6360/1976 (*art. 16 O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias*).
- Além disso, os estudos de estabilidade apresentados (acelerado e de longa duração) para todas as concentrações violam os itens 4.1. e 4.2. do Anexo da RE nº 1/2005 (*4.1. Estudo acelerado: 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero. 4.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável)*), pelos seguintes motivos:
 - ✓ Além de a empresa não comprovar que o teste de pureza cromatográfica é adequado para quantificar os produtos de degradação, os resultados foram descritos apenas como “conforme” e não o valor encontrado das impurezas conhecidas descritas no método e desconhecidas, tampouco o total, em desacordo com o previsto no método. De acordo com a RDC, deve ser apresentada no estudo a quantificação dos produtos de degradação, contendo resultado dos valores encontrados para cada uma das impurezas avaliadas;
 - ✓ Além disto, de acordo com as informações apresentadas no estudo, o ensaio de pureza cromatográfica, só foi realizado no tempo inicial e no tempo final (acelerado: 6 meses; longa duração: 24 meses), em desacordo com a RDC, que estabelece que a quantificação de produtos de degradação deve ser realizada nos tempos 0, 3 e 6 meses no estudo acelerado e nos tempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses no estudo de longa duração.
 - ✓ Ressalta-se que não é razoável a emissão de uma notificação de exigência para este fato, considerando que a RDC nº 204/2005, em seu art. 2º, § 2º, inciso II e parágrafo único (*§ 2º As exigências referidas neste artigo deverão observar as*



seguintes diretrizes: (...) II – não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo, incluindo o comprovante de recolhimento da taxa, quando couber. (...) Parágrafo único. A insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição), não permite a emissão de uma notificação de exigência para o caso em questão, uma vez que a quantificação de produtos de degradação durante os estudos de estabilidade do medicamento está claramente descrita na normativa vigente à época do protocolo. Ademais, caso fosse emitida exigência, poderiam ser necessárias a produção de novos lotes para o atendimento deste item e a realização de novos estudos de estabilidade, o que, conseqüentemente, implicaria na emissão de mais de uma exigência para o cumprimento deste item para que fossem encaminhados resultados mínimos de estabilidade para fins de concessão do prazo de validade, conforme previsto no item 2.1. do Anexo da RE nº 01/2005 (2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo), portanto, transgredindo também o art. 17-A, § 6º, da Lei nº 6.360/1976 (§ 6º - As solicitações de esclarecimento ou de retificação pela Anvisa deverão ser consolidadas em um único pedido, exceto se forem necessárias para esclarecer ou retificar informações relativas a solicitação anteriormente atendida pela empresa requerente, e suspenderão a contagem dos prazos determinados neste artigo até que sejam atendidas) que permite que a solicitação da Anvisa seja elaborada em único pedido.

- Os estudos de estabilidade do produto terminado também descumprem o item 2.7. da RE nº 1/2005 (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) ativo(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz), pois a empresa não apresentou o estudo de fotoestabilidade do produto acabado, ou qualquer justificativa técnica com evidência científica de que a embalagem primária não permite a passagem de luz. De acordo com a monografia oficial do ativo da Farmacopeia Europeia, o ativo deve ser mantido protegido da luz. Ressalta-se que na bula consta a informação de que o produto deve ser mantido protegido da luz.



Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento cloreto de suxametônio no Diário Oficial de União nº 101 em 28/05/2018, através da Resolução-RE nº 1.328 de 24/05/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Sanval Comércio e Indústria Ltda solicitou registro do produto Clorpropamida comprimido de 250 mg na vigência da RDC 16/2007

Cada comprimido contém 250 mg de clorpropamida. Excipientes: lactose, amido de milho, celulose microcristalina, carbonato de cálcio, polivinilpirrolidona-K30, croscarmelose, lauril sulfato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício e álcool 96° GL

Apresentações solicitadas:

- ✓ 250 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 100
- ✓ 250 MG COM CX BL AL PLAS AMB X 500(*)

(*) Destinação hospitalar

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Clorpropamida não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- No controle de qualidade de solventes residuais, a empresa utilizou uma especificação muito maior do que a especificação definida no capítulo de solventes residuais da USP (<467> Residual Solvents) para um determinado solvente. De acordo com a bula do medicamento referência, é possível a administração de uma dose de até 3 comprimidos ao dia, o que, de acordo com a especificação adotada permitiria a ingestão de solvente muito maior que a dose máxima permitida. Dessa forma a empresa não atende ao artigo 62 da lei 6.360/76.
- A empresa fabricante do fármaco não apresentou validação para o método de solventes residuais, descumprindo o item 1.7 da RE 899/2003. Adicionalmente, ressalta-se que os resultados do controle qualidade de diferentes lotes de IFA apresentaram quantidades de de um determinado solvente “abaixo do limite de detecção”. No entanto, como não foi apresentada a validação da metodologia, o valor do limite de detecção não foi esclarecido e, portanto, não se pode avaliar a possibilidade destes resultados estarem abaixo do determinado pela USP.



- A empresa não apresentou os estudos para verificação da estrutura e de outras características do IFA. Ou seja, não demonstrou que o princípio ativo utilizado é o mesmo do medicamento referência, como determinado pela definição de medicamento genérico dada pela lei nº 9.787/1999, comprometendo desta forma, a eficácia, segurança e qualidade do produto.
- A empresa não apresentou discussão sobre polimorfismo, contrariando o item 12.2.6 da RDC 16/2007. Este parâmetro se mostra ainda mais relevante ao se considerar que o fármaco em questão é uma molécula de baixa solubilidade e que apresenta ao menos cinco formas polimórficas descritas em literatura.
- A validação apresentada para o método de teor e substâncias relacionadas desenvolvido pela empresa fabricante do IFA não cumpriu os requisitos da RE 899/2003: a) O parâmetro de linearidade foi realizado com apenas quatro concentrações diferentes e não foi apresentado o valor de “r” para as curvas obtidas com o ativo e as impurezas, contrariando, respectivamente, os itens 2.2.1 e 2.2.3 da RE 899/2003; b) a repetibilidade foi realizada com apenas 5 amostras, em contradição ao disposto no item 2.4.1 da RE 899/2003; c) na avaliação da robustez do método analítico, a empresa não realizou as variações de temperatura da coluna, variação do pH e utilização de diferentes colunas, como determinado pelo item 2.8 da RE 899/2003.
- A empresa fabricante do medicamento não realiza o teste de solventes residuais no controle de qualidade do princípio ativo. O teste de solvente residuais é descrito na Farmacopeia estadunidense, cuja admissibilidade está definida pela RDC 37/2009.
- A empresa fabricante do medicamento não realiza estudo de substâncias relacionadas durante o controle de qualidade do IFA, apesar da monografia da farmacopeia brasileira 5ª ed trazer este estudo na monografia da Clorpropamida, descumprindo o artigo 62 da Lei 6.360/76.
- A empresa utiliza especificação de teor mais elástica do que a prevista na Farmacopeia Brasileira. A Farmacopeia Brasileira 5ª ed determina uma variação percentual de teor de 99,0-100,5%, e um dos laudos de controle de qualidade encontra-se com resultado abaixo do determinado pela Farmacopeia Brasileira 5ª ed., contrariando novamente o artigo 62 da Lei 6.360/76.
- A empresa utiliza especificação para faixa de fusão mais abrangente do que aquela definida pela Farmacopeia Brasileira 5ª ed. A especificação de faixa de fusão para a Clorpropamida, segundo FB 5ed é de 126-130°C, e um dos laudos de controle de qualidade encontra-se como resultado abaixo do determinado pela FB 5ed, contrariando novamente o artigo 62 da Lei 6.360/76.
- O controle de qualidade dos excipientes não atende às monografias farmacopeicas, contrariando o artigo 62 da lei 6.360/76: a) No controle de qualidade do amido de milho, a empresa fabricante do medicamento não apresentou todos os testes descritos nas especificações; b) No controle de qualidade celulose microcristalina, a empresa não realiza todos os ensaios de identificação descritos na monografia; c) No controle de qualidade do carbonato de cálcio, a empresa não realizou os ensaio de chumbo, fluoreto e mercúrio; d) No controle de qualidade da polivinilpirrolidona, a empresa não realiza um ensaio de identificação, o teste de teor e de peróxido; e) No controle de qualidade da croscarmelose sódica, a empresa não realiza o ensaio de cloreto de sódio e glicolato de cálcio, grau de substituição e volume de repouso; f) No controle de qualidade do Lauril sulfato de sódio, a empresa não realiza os ensaios de identificação, alquil sulfato de sódio, teste de cloreto de



sódio, total de álcoois e álcoois não sulfatados. Além disso, possui especificação mais abrangente para o ensaio de alcalinidade; g) No controle de qualidade do estearato de magnésio, a empresa não realiza os ensaios de cádmio, chumbo, níquel, acidez e alcalinidade, área superficial e proporção entre ácido esteárico e ácido palmítico; h) No controle de qualidade do álcool etílico, a empresa não realiza o ensaio de impurezas orgânicas voláteis

- A empresa não apresentou resultados de estabilidade de três lotes, conforme determinado pelo item 14.1 da RDC 16/2007.
- A empresa não apresentou estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para sua ausência como determinado pelo item 2.7 da RE 01/2005.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Clorpropamida no Diário Oficial de União nº 64 em 03/04/2017, através da Resolução-RE nº 885 de 31/03/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto daptomicina, pó liofilizado injetável, 500 mg, na vigência da RDC nº. 60/2014.

Cada frasco-ampola contém 500 mg de daptomicina. Excipientes: Hidróxido de sódio, água para injetáveis e nitrogênio.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS X 1;
- ✓ 500 MG PÓ LIOF INJ CT FA VD TRANS X 5.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento daptomicina não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

Ausência de qualificação de impurezas pelo fabricante do insumo farmacêutico ativo (IFA):

- Os limites estabelecidos para as impurezas são superiores ao limite de qualificação indicado no Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics (2012) da European Medicines Agency (EMA). Portanto, seria necessária a qualificação de tais impurezas através da apresentação de dados de literatura científica ou dados experimentais (estudos toxicológicos) que pudessem garantir a segurança biológica dos níveis de impurezas propostos pelo fabricante do IFA. Foi verificada a ausência de qualquer estudo de qualificação das impurezas no insumo ativo, e esta solicitação foi contemplada em duas notificações de exigência enviadas anteriormente. Dado o exposto, a empresa não cumpriu satisfatoriamente às alíneas f e g, inciso I, do art. 22 da RDC nº. 60/2014 (*I- sobre o insumo farmacêutico ativo (IFA): f) elucidação da estrutura e outras características e impurezas: confirmação da estrutura com base na rota de síntese e em análise espectral, contemplando o espectro de infravermelho da molécula e outras análises necessárias à correta identificação e quantificação da(s) molécula(s), e informação sobre potencial isomerismo*



estrutural e geométrico, rotação óptica específica, índice de refração, quiralidade, potencial de formar polimorfos, discriminando as suas características e de outros polimorfos relacionados ao IFA, e informações sobre impurezas; (...) g) controle de qualidade: especificações, justificativa das especificações para IFA não farmacopéico, métodos analíticos utilizados e validação e laudo de análise de um lote emitido pelo fabricante do IFA). Igualmente, há evidente descumprimento ao art. 76 da Lei nº 6.360/76: “Nenhuma matéria-prima ou nenhum produto semi-elaborado poderá ser empregado na fabricação de medicamento sem que haja sido verificado possuir qualidade aceitável, segundo provas que serão objeto de normas do Ministério da Saúde.” É princípio básico para a definição de limites que os níveis de impurezas ou produtos de degradação em um fármaco devem ser controlados adequadamente no seu desenvolvimento, de forma a garantir a segurança e a qualidade para o seu uso em um medicamento.

Ausência de qualificação de impurezas pelo fabricante do medicamento

- No momento da análise foi verificado que não há monografia em compêndios oficiais reconhecidos pela Anvisa para as formas farmacêuticas de daptomicina. Assim, as especificações para o controle de qualidade do medicamento foram estabelecidas internamente pelo fabricante do medicamento (Gland Pharma Limited). Porém, conforme explanado a seguir, evidencia-se descumprimento ao art. 22 da RDC nº. 60/2014, inciso VI, alínea “a”, assim como à Lei Nº 6.360/76, art. 16, inciso II.
- De acordo com a bula do medicamento de referência Cubicin[®], a dose máxima diária prevista em bula é de 6 mg/Kg. Considerando-se o peso médio de uma pessoa de 70 Kg, a ingestão máxima diária esperada para a daptomicina é igual a 420 mg ao dia. Para uma ingestão máxima diária de 420 mg ao dia, a RDC nº. 53/2015 estabelece os seguintes limites:

	Dose Máxima Diária	Limite
Limite de Notificação	$\leq 1g$	0,1% (valor acima do qual um produto de degradação deverá ser reportado nos estudos de estabilidade)
Limite de Identificação	$>10mg-2g$	0,2% (valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada)
Limite de Qualificação	$>100\text{ mg} - 2g$	0,2% (valor acima do qual um produto de degradação deverá ser qualificado)

- Entretanto, sendo a daptomicina uma substância obtida por rota fermentativa, não é possível a aplicação da RDC nº. 53/2015, uma vez que o §1º do art. 2º da referida Resolução exclui



os produtos de fermentação do seu escopo. Desta forma, os limites a serem adotados para notificação, identificação e qualificação de impurezas em medicamentos antibióticos que são obtidos por fermentação devem seguir o Guia do EMA Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics (2012).

- Portanto, para o produto terminado em questão, foram propostas especificações individuais de impurezas acima do limite de qualificação estabelecido pelo EMA no Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics (2012), sendo imperativo a realização de estudos que qualifiquem toxicologicamente os limites propostos para tais impurezas. A apresentação desses estudos foi solicitada nas duas exigências enviadas à empresa.
- No cumprimento à notificação de exigência, a empresa fabricante do medicamento, Gland Pharma Limited, apresentou tabela contendo dados de substâncias relacionadas referentes a 3 lotes do medicamento fabricados pela mesma, comparando com os resultados obtidos em 3 lotes do medicamento de referência Cubicin[®]. Informou que os limites estabelecidos para todas as impurezas estão atendendo aos Guias do EMA, com exceção de uma, principal degradante da daptomicina. Porém, considerou tal especificação aceitável dado o limite desta impureza no IFA, assim como o valor obtido para a mesma na análise realizada no medicamento de referência.
- O limite de qualificação é o valor acima do qual a impureza/produto de degradação deverá ser toxicologicamente qualificada, sendo, portanto, o limite máximo aceitável para impurezas/produtos de degradação com estrutura química conhecida e especificados no método. Destacamos que a aplicabilidade do referido Guia está prevista no art. 7º da RDC nº. 60/2014 (*art. 7º. Para efeito do disposto neste Regulamento, existindo legislação ou guias específicos, estes deverão ser atendidos e as respectivas provas deverão ser apresentadas. Parágrafo único. A Anvisa poderá requerer, a seu critério e mediante justificativa técnica, testes e documentos que deverão ser apresentados nos casos não previstos nesta Resolução, ou que não satisfaçam a algum dos quesitos especificados*). Ainda, a qualificação dos produtos de degradação com base nos dados do medicamento de referência não é aceita pela Anvisa, pois a análise de alguns lotes do medicamento de referência pode não corresponder ao que é realmente aprovado ou qualificado em virtude da ausência de controle de fatores como cadeia de custódia, desvios de produção ou alterações pelas empresas fabricantes do medicamento de referência, condução dos estudos de estabilidade em produtos não recém-fabricados, entre outros. Dado o exposto, o medicamento não atende ao inciso II do art. 16 da Lei nº 6.360/76, devido à ausência da qualificação das impurezas no medicamento não sendo portanto possível comprovar que este é seguro para administração à população (*Art. 16. O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...) II- Que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.*)

Estabilidade do medicamento

- Os resultados obtidos após reconstituição do medicamento em cloreto de sódio 0,9% em 12hs à temperatura ambiente (25°C) e em 48hs sob refrigeração (2 a 8°C) não foram



- satisfatórios para os dois lotes. Os valores obtidos no ensaio de teor se encontram fora da faixa de especificação definida pelo fabricante no controle de qualidade do produto acabado.
- No cumprimento à notificação de exigência, a fabricante do medicamento justificou esses resultados de teor obtidos, informando que isso poderia ocorrer devido à variação sutil durante a reconstituição do produto, já que o produto tem a característica de formação de espuma, podendo assim ter resultado em níveis de teor mais elevados. Acrescentou ainda que há várias monografias de medicamentos da USP, similares à daptomicina, cuja faixa de teor varia de 90% a 120%. A argumentação apresentada pela empresa não é aceitável, pois pressupõe-se o preparo correto do medicamento para a amostragem. A própria bula informa que a agitação do frasco durante e após a reconstituição não deve ser vigorosa e orienta a colocar o produto em descanso por 10 min antes de ser removido do frasco. Como não há nenhuma monografia para as formas farmacêuticas de daptomicina, não cabe fazer comparações com monografias de outros produtos. Assim, ao não atender à especificação adotada para o teor do medicamento, a eficácia, a segurança e a qualidade do produto estão comprometidas.
 - No cumprimento à notificação de exigência, foi apresentado novo relatório de estabilidade, referente a um lote. Neste estudo foi realizada a reconstituição do medicamento com os diluentes cloreto de sódio 0,9% e Ringer lactato à temperatura ambiente (tempo inicial e 12hs) e entre 2 e 8°C (48hs). Entretanto, a reconstituição do produto foi realizada obtendo-se uma concentração de 10 mg/mL de daptomicina, diferentemente do estabelecido na bula do medicamento de referência, cuja concentração final é 50 mg/mL de daptomicina. Não foi realizado estudo após diluição para esse mesmo lote. Pelo exposto, não foi atendida satisfatoriamente à alínea “b” do inciso X do art. 22 da RDC nº. 60/2014 (*X- sobre os estudos de estabilidade do produto terminado: (...) b) resultados de estudos de estabilidade para medicamentos que, após abertos ou preparados, possam sofrer alteração no seu prazo de validade original ou cuidado de conservação original;*). O medicamento genérico não comprovou sua estabilidade em uso de forma igual ao medicamento de referência, o que pode comprometer a intercambialidade do medicamento genérico com o medicamento de referência no ambiente hospitalar e colocar em risco a segurança para o paciente. Ademais, há evidente descumprimento ao item 2.12. da RE nº. 1/2005 (*2.12. Em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas. Os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico. Se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresente o produto farmacêutico reconstituído menos estável.*)
 - Os resultados dos estudos de estabilidade também foram considerados insatisfatórios, pois não foram apresentados estudos de qualificação das impurezas do medicamento, as quais estão em níveis superiores ao indicado no Guia Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics (EMA, 2012).

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento daptomicina no Diário Oficial de União nº 125 em 02/07/2018, através da Resolução-RE nº 1.686 de 28/06/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentação comercial solicitada

A empresa Nutriex Importação e Exportação de Produtos Nutricionais e Farmoquímicos Ltda. solicitou registro do produto decitabina pó liofilizado para solução injetável 50 mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada frasco-ampola contém 50 mg de decitabina. Excipientes: fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

Apresentação solicitada: 1 frasco-ampola.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento decitabina não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Ausência do documento do órgão oficial sanitário do país de origem comprovando autorização para a atividade de fabricar IFA, conforme determinado na RDC 60/2014, em sua seção IV, artigo 22, Inciso I alínea d.
- Ausência do relatório sumário de validação conforme estabelecido no artigo 22, inciso IV, alínea g, da RDC 60/2014;
- Não foi apresentado resumo do desenvolvimento da formulação, conforme determinado no artigo 22, inciso II, alínea a.
- Ausência de documento contendo as informações sobre compatibilidade do IFA com os excipientes, conforme estabelecido pelo artigo 22, inciso II, alínea b
- Nos estudos de estabilidade do produto acabado, a empresa realizou o estudo com três lotes menores que o tamanho de lote declarado pela empresa. Além disso, a empresa não apresentou nenhum documento que assegurasse que os lotes foram produzidos de acordo com os procedimentos produtivos definidos pela empresa. Logo, a empresa não comprovou que os lotes utilizados no estudo de estabilidade são representativos do processo produtivo, conforme exigido pela norma RE 1/2005.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento decitabina no Diário Oficial de União nº 101 em 30/05/2016, através da Resolução-RE nº 1.403 de 25/05/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo em 09/06/2016, expediente nº 1905565/16-0, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa EMS S/A solicitou registro do produto desloratadina + sulfato de pseudoefedrina, comprimidos de liberação modificada, 2,5 mg + 120 mg, na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido de liberação modificada contém 2,5 mg de desloratadina e 120 mg de sulfato de pseudoefedrina. Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, amido pré-gelatinizado, copovidona, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxitolueno, corante alumínio laca azul 1, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, estearato de cálcio.

Apresentações solicitadas:

- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 4
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 10
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 12
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 20
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 100 (EMB HOSP)
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 200 (EMB HOSP)
- 2,5 MG + 120 MG COM LIB MOD CT BL AL AL X 400 (EMB HOSP)

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento desloratadina + sulfato de pseudoefedrina não foi concedido pelos seguintes motivos:

- São empregadas rotas diferentes na síntese da loratadina pelos fornecedores do fabricante do fármaco (destacam-se as diferenças no material de partida e dos solventes empregados). A empresa alega que apropriados controles são realizados no material de partida proposto para síntese da desloratadina, ou seja, na loratadina, que é controlada na especificação do IFA em acordo com a monografia da loratadina presente na Farmacopéia Europeia e alega que os fabricantes foram qualificados e que ambos possuem CEP atuais. Porém, não foi apresentado nenhum tipo de comprovação de que a loratadina na EDQM registrada seria a mesma utilizada pelo fabricante do IFA para obtenção da desloratadina fornecida para a EMS.



- Além disso, o controle de qualidade da loratadina, baseado apenas na monografia seria insuficiente, pois diferentes rotas de síntese podem levar a formação de impurezas diferentes e alterações na estabilidade do fármaco, que não foram contempladas pelo estudo de estabilidade do IFA apresentado que deveria ter sido realizado com lotes de desloratadina produzidos a partir de ambos fornecedores de loratadina. Assim, o estudo de estabilidade apresentado para o IFA desloratadina é insuficiente para comprovar que o mesmo, quando produzido com diferentes fornecedores de loratadina, possui estabilidade adequada nas condições climáticas da zona IVb. Dessa forma, não foi atendido o disposto na alínea h do inciso I, art. 22 da RDC 60/2014, que determina que o solicitante de registro deve apresentar relatório técnico contendo informações sobre estabilidade do insumo farmacêutico ativo.
- A rota de síntese não continha etapas reacionais da construção da molécula. Além disso, a justificativa do material de partida não apresenta a compreensão das impurezas formadas devido às diferentes rotas empregadas para obtenção da loratadina pelos diferentes fornecedores empregados pelo fabricante do IFA e como as alterações neste processo poderiam impactar na qualidade final do IFA desloratadina. O material de partida escolhido deveria considerar a formação, o destino e a eliminação de impurezas, a formação de grupos funcionais importantes para a molécula e sua quiralidade, além da estratégia de controle para obtenção da qualidade desejada no IFA final. Então, o item 13 da notificação de exigência sob expediente 1899508/16-0 não foi cumprido. Conforme estabelecido pelo art. 11 da RDC 204/2005, o não cumprimento da exigência técnica, na forma desta resolução, acarreta o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento. Ressalta-se que a responsabilidade e a justificativa da escolha material de partida, em acordo com os guias internacionais, também recaem sobre a empresa farmacêutica, uma vez que ela também é responsável pela qualidade do fármaco, sendo dela a obrigação compartilhada pelo fornecedor qualificado.
- Estudo de estabilidade do IFA sulfato de pseudoefedrina apresentado utilizou métodos estabelecidos pela monografia presente na USP: impurezas ordinárias por CCD e teor por titulação. Tais métodos não são indicativos de estabilidade e, portanto, não poderiam ter sido empregados em estudos de estabilidade. Assim, foi contrariada a alínea h do inciso I do art. 22 da RDC 60/2014 que diz que no ato do protocolo de pedido de registro de um medicamento, o solicitante do registro deverá apresentar relatório técnico contendo estudo de estabilidade do IFA conforme legislação específica vigente, dessa forma, o art. 10 da RDC 45/2012 não foi atendido. No cumprimento de exigência nº 1899508/16-0, a empresa assumiu que não possui estudos com métodos indicativos e apenas apresentou protocolo de novo estudo de estabilidade e resultado referentes ao tempo zero do estudo. Conforme estabelecido pelo art. 11 da RDC 204/2005, o não cumprimento da exigência técnica, acarreta o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.
- Visto que um dos fornecedores só realiza determinada etapa de produção para a obtenção do IFA sulfato de pseudoefedrina, para responder ao item 21 da notificação de exigência foi enviado DMF de produção de pseudoefedrina base por outro fabricante, cujo material de partida foi o fenilacetilcarbinol (PAC). Porém, existem outros solventes envolvidos na síntese e outras impurezas que seriam controladas pelo fabricante da pseudoefedrina base que é fornecida para o fabricante do sulfato de pseudoefedrina. E não foram apresentadas as



metodologias analíticas assim como as respectivas validações empregadas nos métodos para determinação das substâncias relacionadas e solventes nesse material. Dessa forma, foram descumpridas a alínea g do inciso I do art. 22 da RDC 60/2014 e o item 22 da notificação de exigência nº 1899508/16-0. Adicionalmente, conforme estabelecido pelo art. 11 da RDC 204/2005, o não cumprimento da exigência técnica, acarreta o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento desloratadina + sulfato de pseudoefedrina no Diário Oficial de União nº 11 em 16/01/2017, através da Resolução-RE nº 102 de 13/01/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0157572174, de 26/01/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. solicitou registro do produto dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B, pomada oftálmica, 1,0 mg + 5,0 mg + 6.000 UI/g, na vigência da RDC nº. 200/2017.

Cada grama contém 1,0 mg de dexametasona, 5,0 mg de sulfato de neomicina equivalente à 3,5 mg de base e 6.000 UI de sulfato de polimixina B. Excipientes: Lanolina anidra, metilparabeno, propilparabeno, petrolato líquido e petrolato branco.

Apresentação solicitada: 1,0 MG + 5,0 MG + 6.000 UI/G POM OFT CT BG AL X 3,5 G

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- Ausência de validação analítica realizada pela empresa fabricante do medicamento, Latinofarma Indústrias Farmacêuticas Ltda., para o método de determinação de solventes residuais do fármaco dexametasona, ferindo o disposto no item 1.7 do Anexo da RE nº 899 de 2003, posto se tratar de um método analítico desenvolvido internamente.
- Ausência da análise da qualidade microbiológica (e de justificativa técnica) nos estudos de estabilidade do IFA dexametasona, o que fere o artigo 18 da RDC nº 45 de 2012 e, conseqüentemente, a alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Estudo de fotoestabilidade do fármaco dexametasona executado em desacordo com os artigos 40 e 41 da RDC nº 45 de 2012, o que, conseqüentemente, fere a alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.



- Validação do método de teor de sulfato de neomicina por HPLC realizado pela empresa fabricante do IFA em desacordo com os itens 1.7, 2.1.2 e 2.1.3 do Anexo da RE nº 899 de 2003.
- O método de determinação de teor proposto (HPLC/UV) para o controle de qualidade do sulfato de neomicina pela fabricante do IFA não foi aprovado, uma vez que não é equivalente ao método previsto na monografia farmacopeica adotada (doseamento microbiológico) tanto em relação à metodologia em si quanto em relação ao objetivo do método. Desse modo, considera-se que a monografia farmacopeica adotada não foi atendida, o que culmina no cumprimento insatisfatório da alínea “g” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Para o fármaco sulfato de neomicina, não foi apresentada a conclusão do estudo de estabilidade realizado na zona IVb, o que fere o disposto na alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Ausência do estudo de degradação forçada, do estudo de estabilidade acelerada e do estudo de fotoestabilidade para o IFA sulfato de neomicina junto ao dossiê de registro, o que fere o disposto na alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Ausência da análise da qualidade microbiológica (e de justificativa) nos estudos de estabilidade de longa duração do sulfato de neomicina, o que fere o artigo 18 da RDC nº 45 de 2012 e, conseqüentemente, a alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Nada foi declarado em relação à isomeria geométrica (isomeria cis-trans) do sulfato de polimixina B, o que fere a alínea “f” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Validação do método de doseamento microbiológico do sulfato de polimixina B (método farmacopeico alterado) realizada pela empresa fabricante do IFA em desacordo com os itens 1.3, 2.4 e 2.2.3 do Anexo da RE nº 899 de 2003.
- Foi corroborada a ausência de indicação de estabilidade do método analítico por HPLC para a determinação de teor/impurezas orgânicas/conteúdo de polimixina B empregado nos estudos de estabilidade do IFA sulfato de polimixina B, o que fere o disposto no artigo 10 da RDC nº 45 de 2012.
- Ausência de validação analítica realizada pela empresa fabricante do medicamento para o método de determinação de solventes residuais do fármaco sulfato de polimixina B, o que fere o disposto no item 1.7 do Anexo da RE nº 899 de 2003, posto se tratar de um método analítico desenvolvido internamente.
- Não foi especificado o prazo de validade/reteste para o fármaco sulfato de polimixina B mantido nas condições da zona IVb, o que fere o disposto na alínea “h” do inciso I do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Em relação ao dossiê de produção de um lote, observou-se que a maior parte das páginas do documento estão identificadas (cabeçalho) como sendo da empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., não da empresa Latinofarma Indústrias Farmacêuticas Ltda., empresa fabricante do medicamento. Ademais,



observando os registros dos ensaios de controle realizados (apresentados junto ao dossiê de produção), nota-se que a maioria dos ensaios foi executada pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Desse modo, foi demonstrado que os lotes de produto apresentados não foram fabricados e analisados pela empresa proposta como fabricante do medicamento e responsável por seu controle de qualidade, o que converge para o não atendimento da alínea “a” do inciso IV do artigo 24 e item 2 do Anexo I da RDC nº 200 de 2017.

- A ausência de especificação para o ensaio de determinação da viscosidade do produto acabado culmina no cumprimento insatisfatório do disposto na alínea “a” do inciso VI do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- No produto acabado, foram avaliados apenas os produtos de degradação relativos à dexametasona. A ausência de monitoramento de produtos de degradação relacionados ao sulfato de neomicina e ao sulfato de polimixina B no produto acabado prejudica o cumprimento do inciso II do artigo 16 da Lei nº 6.360, além de ferir o disposto no item 2.9 da RE nº 1 de 2005 e, consequentemente, o disposto nas alíneas “a” e “b” do inciso X do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Validação do método de determinação de teor e identificação de dexametasona no produto acabado, realizada pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. em desacordo com o disposto no item 1.3 do Anexo da RE nº 899 de 2003.
- Ausência de validação analítica realizada pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. para o método de doseamento microbiológico desenvolvido internamente para a determinação de teor de sulfato de polimixina B e para a determinação de teor sulfato de neomicina no produto acabado, o que fere o disposto no item 1.7 do Anexo da RE nº 899 de 2003 e, consequentemente, a alínea “a” do inciso VI do artigo 24 da RDC nº 200 de 2017.
- Validação analítica do método de doseamento microbiológico do teor de sulfato de polimixina B e de sulfato de neomicina no produto acabado emitido pela empresa fabricante do medicamento em desacordo com os itens 1.3, 2.2.3 e 2.4.3 do Anexo da RE nº 899 de 2003.
- Em virtude dos problemas apontados em relação às especificações e aos métodos analíticos empregados no controle de qualidade do produto acabado (liberação e estabilidade), não foi possível aprovar os estudos de estabilidade e, consequentemente, o prazo de validade proposto para o medicamento em questão. Ademais, pesa o fato de que o produto acabado foi fabricado com IFAs provenientes de fabricantes que não foram aprovados na presente análise, em decorrência dos motivos aqui apontados.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento dexametasona + sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B no Diário Oficial de União nº 150 em 06/08/2018, através da Resolução-RE nº 2.092 de 02/08/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 200/2017, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA solicitou registro do produto ertapenem sódico pó liofilizado para solução injetável 1g na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada ampola contém 1,046g de ertapenem sódico, equivalente a 1,000 g de ertapenem base/anidra
Excipientes: bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 3 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 5 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 6 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 14 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 15 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 50 FA VD TRANS x 20ML
- ✓ 1,0G PO LIOF SOL INJ CT 100 FA VD TRANS x 20ML

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento ertapenem não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- A empresa não cumpriu satisfatoriamente os itens relacionados a produtos de degradação, tanto do IFA, quanto do medicamento.
- De acordo com a RDC nº 53/2015, para medicamentos com dose máxima diária entre 100 mg e 2g, o limite de qualificação é de 0,2% ou 3mg da administração total diária, o que for menor. Os limites determinados para as impurezas foram muito superiores ao limite de qualificação para o medicamento em questão. Além disso, não foram demonstrados outros estudos comprobatórios da segurança do medicamento com tal nível de impurezas, seja com base em literatura científica ou em estudos toxicológicos realizados pela própria empresa.



- A empresa, portanto, não comprova a segurança dos níveis de impureza propostos para o medicamento. Conseqüentemente, o estudo de estabilidade do medicamento e a equivalência farmacêutica estão reprovadas.
- Não foi apresentado estudo de estabilidade após reconstituição/diluição com pelo menos um lote de medicamento no último mês do prazo de validade do medicamento.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Ertapenem no Diário Oficial de União nº 170 em 04/09/2017, através da Resolução-RE nº2.357 de 31/08/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa EMS S/A solicitou registro do produto Glimepirida + Cloridrato de Metformina, comprimido revestido, 2 mg + 1000 mg e 4 mg + 1000 mg, respectivamente, na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 2 mg de glimepirida + 1000 mg cloridrato de metformina ou 4 mg de glimepirida + 1000 mg de cloridrato de metformina. Excipientes: croscarmelose de sódio, povidona, meglumina, dióxido de silício, estearato de cálcio, dióxido de titânio, álcool etílico, água purificada, celulose microcristalina e hipromelose.

Apresentações solicitadas:

- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10;
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 15;
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20;
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30;
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60;
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC);
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB HOSP);
- 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB HOSP);
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 10;
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 15;
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 20;
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30;
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60;
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 (EMB FRAC);
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 100 (EMB HOSP);
- 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS OPC X 200 (EMB HOSP).

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Glimepirida + Cloridrato de Metformina não foi concedido pelos seguintes principais motivos:



- A empresa fabricante do fármaco glimepirida não esclareceu como controla o isômero de posição orto e nem apresentou justificativa técnica para a ausência de monitoramento no controle de qualidade do IFA, contrariando o disposto no Art. 76 da Lei nº 6360/1976 que determina que o IFA empregado na fabricação do medicamento deve possuir qualidade aceitável. No DMF esse isômero foi descrito como impureza.
- A empresa fabricante do IFA cloridrato de metformina, não apresentou a documentação referente à verificação dos métodos farmacopeicos (teor-potenciométrico e substâncias relacionadas). Conforme parágrafo único do Art. 209 da RDC 17/2010, os métodos compendiais não requerem validação, entretanto antes de sua implementação, devem existir evidências documentadas de sua adequabilidade nas condições operacionais do laboratório.
- A empresa fabricante do IFA cloridrato de metformina, informa que todas as impurezas descritas na monografia do IFA (A, B, C, D, E e F) são possíveis a partir de sua rota de síntese. No entanto, no controle de qualidade do IFA, somente são monitoradas as impurezas conhecidas A e F. A empresa não justificou tecnicamente a ausência de monitoramento das demais impurezas no controle de qualidade do IFA e no estudo de estabilidade, contrariando o disposto no Art. 76 da Lei nº 6360/1976 que determina que o IFA empregado na fabricação do medicamento deve possuir qualidade aceitável.
- A empresa fabricante do IFA cloridrato de metformina apresentou validação do método de teor por HPLC, o qual foi utilizado no novo estudo de estabilidade de longa duração do IFA metformina. No entanto, conforme verificado na documentação enviada, a seletividade foi avaliada somente frente ao diluente. Esse parâmetro não foi avaliado frente às impurezas, em desacordo com o item 2.1.2 do anexo da RE 899/2003 que determina que para análise quantitativa (teor) e análise de impurezas, a especificidade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras (fármaco ou medicamento) contaminadas com quantidades apropriadas de impurezas ou excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais. Adicionalmente, como o método foi utilizado no estudo de estabilidade, deveria ter sido avaliada a pureza do pico cromatográfico da metformina nessa solução, a fim de assegurar que não há coeluição. Diante do exposto, não foi possível concluir que o método é seletivo.
- Em relação ao estudo de degradação forçada apresentado pela empresa fabricante do IFA cloridrato de metformina, não foram apresentados dados/resultados de pureza de pico cromatográfico e nem balanço de massas, em desacordo com o item 2.1.3 do anexo da RE 899/2003 que determina que em métodos cromatográficos, deve-se tomar as precauções necessárias para garantir a pureza dos picos cromatográficos. Assim, não é possível concluir que os métodos utilizados no estudo de estabilidade do IFA são indicativos de estabilidade, contrariando o disposto no Art. 10 da RDC 45/2012, que determina que os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados e ser indicativos de estabilidade.
- Para o IFA cloridrato de metformina foram submetidos os estudos de estabilidade acelerado ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; $75\% \pm 5\%$ UR) e de longa duração ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; $75\% \pm 5\%$ UR) para os lotes MET/ 14090488, MET/ 14090489 e MET/ 14090490. No entanto, a empresa utiliza método potenciométrico para teor, o qual é sabidamente não indicativo de estabilidade, contrariando o disposto no Art. 10 da RDC 45/2012, que determina que os métodos analíticos utilizados no estudo de estabilidade devem estar validados e ser indicativos de estabilidade. A empresa também apresentou um novo estudo de estabilidade de longa duração para o IFA cloridrato de metformina, nas condições da zona IV B, utilizando dois métodos de teor: por HPLC e



potenciométrico. No entanto, foram apresentados apenas os resultados no tempo inicial para esse novo estudo. Conforme Art. 7º da RDC 45/2012, é possível estabelecer data de reteste ou prazo de validade provisório de no máximo 24 meses com resultados mínimos de seis meses de estudo acelerado ou doze meses de estudo de longa duração. O estudo de estabilidade acelerado apresentado foi reprovado, visto que só apresenta resultados de teor por método potenciométrico. De acordo com § 6º do Art. 2º da lei 13411/2016, as solicitações de esclarecimento ou de retificação pela Anvisa deverão ser consolidadas em um único pedido, exceto se forem necessárias para esclarecer ou retificar informações relativas a solicitação anteriormente atendida pela empresa requerente (...). O prazo para cumprimento da notificação de exigência, a qual deve ser feita em ato único, conforme exposto anteriormente, é de 120 dias. As amostras do novo estudo de estabilidade de longa duração, o qual utiliza método de teor por HPLC, foram colocadas na câmara de estabilidade em 03/10/2016, conforme relatório apresentado. Assim, essas amostras referentes a 12 meses de estudo, só poderiam ser coletadas e analisadas após o vencimento do prazo para o cumprimento da notificação de exigência. Diante do exposto, não haveria tempo hábil para a apresentação dos resultados referentes a 12 meses do estudo de longa duração com a emissão de notificação de exigência. Ademais, conforme exposto nos itens anteriores, não foi possível concluir que o método de teor por HPLC é seletivo e indicativo de estabilidade. Considerando que os estudos apresentados não cumprem com o disposto na RDC 45/2012, não foi possível estabelecer data de reteste ou prazo de validade do insumo farmacêutico ativo.

- Em relação ao estudo de estabilidade do IFA glimepirida: Não foi realizado ensaio microbiológico no estudo de estabilidade do IFA e não foi apresentada justificativa técnica para a sua ausência, em desacordo com o disposto no Art. 18 da RDC 45/2012, que determina que o protocolo do estudo de estabilidade deve contemplar avaliações físicas, químicas, físico-químicas, biológicas e microbiológicas, quando for o caso.
- Na petição de registro, a empresa EMS informa no item gráfico de perfil de dissolução que esse item não é aplicável. No entanto, esse item é um requisito expresso na RDC 60/2014 e uma vez que, o ensaio de dissolução é aplicável para a forma farmacêutica objeto de registro, o gráfico de perfil de dissolução realizado pela empresa fabricante do medicamento deve ser apresentado. Assim, a empresa não cumpre com o disposto na alínea b do inciso VI, do Art. 22 da RDC 60/2014.
- Em relação ao Certificado de Equivalência Farmacêutica nº EQ033/16, emitido pelo Centro de Equivalência Farmacêutica EMS S/A – EQFAR 019, verificamos que o prazo de validade do medicamento de referência utilizado, expirou antes da finalização do estudo, em desacordo com o disposto no inciso III do Art. 3º da RDC 31/2010 que determina que o Estudo de Equivalência Farmacêutica deve ser realizado com lotes dentro do prazo de validade. O período de condução do estudo foi de 17/06/2016 a 21/11/2016 e o prazo de validade do medicamento de referência expirou em agosto de 2016.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Glimepirida + Cloridrato de Metformina no Diário Oficial de União nº 135 em 17/07/2017, através da Resolução-RE nº 1862 de 13/07/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1734219/17-8, de 17/08/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentação comercial registrada

A empresa Blau Farmacêutica S.A. solicitou registro do produto hidroxiuréia cápsula dura 500 mg na vigência da RDC 16/2007.

Cada cápsula contém 500 mg de hidroxiuréia. Excipientes: fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, lactose monoidratada, estearato de magnésio, azul brilhante FCF, dc red, dióxido de titânio, gelatina, metilparabeno, propilparabeno, água purificada.

Apresentação solicitada: 100 cápsulas.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento hidroxiuréia não foi concedido resumidamente pelos seguintes motivos:

- A empresa fabricante do IFA não realizou o estudo de estabilidade nas condições da zona climática IVb;
- O lote piloto não foi produzido em equipamento industrial ou equipamento de capacidade reduzida e com o mesmo desenho e princípio de funcionamento do equipamento utilizado na produção do lote industrial;
- Não é possível afirmar que a variação do doseamento do princípio ativo está dentro das especificações farmacopeicas, portanto não atende ao dispositivo 2.11. da RE 1/2005.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento hidroxiuréia no Diário Oficial de União nº 92 em 16/05/2016, através da Resolução-RE nº 1.232 de 12/05/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.



Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo em 27/05/2016, expediente nº 1847820/16-4, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Accord Farmacêutica LTDA solicitou registro do produto Ibandronato de sódio, 3 mg/3mL solução injetável, na vigência da RDC 16/2007.

Cada seringa preenchida contém 3 mg de Ibandronato de sódio. Excipientes: cloreto de sódio, acetato de sódio triidratado, ácido acético glacial, água para injetáveis e nitrogênio.

Apresentação solicitada:

- ✓ 3 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS X 3 ML

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Ibandronato de sódio não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- A empresa fabricante do medicamento não apresentou as avaliações dos parâmetros exatidão, precisão intermediária e robustez para o método de determinação de Teor do IFA. Após solicitação, por meio de exigência, a empresa apresentou apenas a avaliação dos parâmetros precisão e robustez. Em relação à exatidão, a empresa justificou que conforme Guia ICH Q2 (R1) a exatidão é inferida uma vez que precisão, linearidade e especificidade foram estabelecidas. Ressaltamos que embora essa afirmação conste no Guia do ICH, a RE nº 899/2003, não traz essa possibilidade de isenção de avaliação do parâmetro exatidão. Assim, não há previsão legal para a isenção de avaliação do parâmetro exatidão e a empresa descumpe o item 1.11 do anexo da RE 899/2003.
- Foi solicitado, por meio de exigência, que a empresa esclarecesse tecnicamente a ausência do ensaio de uniformidade de dose unitária, contudo a justificativa da empresa está em desacordo com a Farmacopeia Brasileira 5 ed.
- Foi solicitado, por meio da notificação de exigência, que a empresa esclarecesse como era avaliado o desempenho do dispositivo em liberar a quantidade do produto declarada no rótulo no controle de qualidade e no estudo de Equivalência Farmacêutica. No cumprimento da referida notificação de exigência a empresa informou que o teste de funcionalidade é



rotineiramente avaliado no material de embalagem; a densidade e a viscosidade do produto são próximas a da água e; o ensaio volume extraível é realizado no controle de qualidade do medicamento. Dessa forma, a força de corte aplicável entre o tampão do êmbolo e a solução do medicamento não tem qualquer impacto na liberação da solução a partir da seringa de vidro. O medicamento objeto de registro é um produto que combina medicamento com um dispositivo médico. Conforme guia ICH Q6A, testes de funcionalidade do sistema de liberação são aplicáveis para formulações parenterais acondicionadas em seringas pré-preenchidas. Conforme esse guia, os dados gerados no desenvolvimento do produto podem ser suficientes para isentar os ensaios de funcionalidade da especificação. No entanto, os ensaios de funcionalidade apresentados pela empresa foram conduzidos apenas com os materiais de embalagem isolados. Não foi apresentada nenhuma avaliação do sistema (medicamento+dispositivo), ou seja, no dispositivo montado preenchido com o medicamento. No cumprimento da notificação de exigência a empresa cita um único atributo de desempenho: força de corte aplicável entre o tampão do êmbolo e a solução do medicamento. Conforme guia ICH Q6A e dados da literatura, existem outros atributos para avaliar o desempenho desse tipo de produto, para os quais a empresa não apresentou nenhuma discussão técnica e nem dados experimentais. Os testes de desempenho devem considerar além da viscosidade do produto, a resistência criada pelo contato do fluido no percurso, “back pressure” e tensão de cisalhamento. Características de força de deslizamento, força de ruptura, espaço morto, vedação do pistão, controle da pressão, integridade, entre outras devem ser avaliadas. Diante do exposto, o item de exigência não foi cumprido integralmente, em desacordo com o disposto no inciso II do art. 16 da Lei 6360/1976, determina que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.

- Foi solicitado também por exigência, em relação ao estudo de degradação forçada, o motivo pelo qual a empresa considerava que a metodologia utilizada era adequada. No cumprimento da referida notificação de exigência a empresa apresentou novo estudo de degradação forçada. Os dados obtidos no estudo anterior não foram justificados e nem foi realizada uma avaliação por parte da empresa, a fim de comparar os dois estudos e justificar os diferentes resultados obtidos. Assim, o item de exigência não foi cumprido de forma integral.
- Foi solicitado que a empresa justificasse a ausência do ensaio uniformidade de doses unitárias no estudo de equivalência farmacêutica. No cumprimento da notificação de exigência, a empresa informou que o Centro de Equivalência Farmacêutica, na época da realização do estudo não informou que esse ensaio deveria ser realizado. O Centro de Equivalência Farmacêutica declarou que não realizou o ensaio visto que esse não constava na especificação do produto acabado adotada pelo fabricante. Conforme § 1º do Art. 10 da RDC 31/2010, no estudo de equivalência farmacêutica, o método analítico do patrocinador deve ser complementado com os ensaios descritos em métodos gerais e de outros compêndios oficiais, para a forma farmacêutica em estudo. Conforme Farmacopeia Brasileira e Farmacopeia Americana, o ensaio de uniformidade de doses unitárias é aplicável a soluções acondicionadas em recipientes para dose única. Assim, o ensaio deveria ter sido conduzido pelo Centro de Equivalência Farmacêutica e as justificativas apresentadas no cumprimento da notificação de exigência não foram aceitas, visto que a necessidade de realização do ensaio consta na resolução que dispõe sobre a realização de estudos de Equivalência Farmacêutica. Diante do exposto, a empresa não cumpre com o disposto no § 1º do Art. 10 da RDC 31/2010.



Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Ibandronato de Sódio no Diário Oficial de União nº 82 em 02/05/2017, através da Resolução-RE nº 1.157 de 28/04/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Instituto Biochimico Indústria Farmacêutica LTDA solicitou registro do produto lactato de milrinona, solução injetável, 1mg/mL na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada mL contém 1,0 mg de milrinona na forma de lactato de milrinona. Excipientes: Ácido láctico, glicose anidra, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 1 MG/ML SOL INJ CT 5 AMP VD TRANS X 10 ML;
- ✓ 1 MG/ML SOL INJ CT 10 AMP VD TRANS X 10 ML.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento lactato de milrinona não foi concedido pelos seguintes principais motivos:

- A empresa não apresentou documentos necessários ao cumprimento da notificação de exigência nº 0899193/17-6, estando o fato em desacordo com o prazo previsto no Art. 6º da RDC nº 204/2005 e incorrendo no Art. 11 do mesmo normativo. Nesta exigência foram solicitadas informações relacionadas à documentação do insumo farmacêutico ativo a respeito da rota de síntese, materiais de partida, impurezas, controle de solventes orgânicos classe I, especificações de qualidade, validações e estudo de degradação forçada;
- A empresa apresentou um estudo de estabilidade do medicamento após diluição, avaliando os três possíveis diluentes descritos em bula: soluções de cloreto de sódio (0,45% e 0,9%) e soluções de glicose 5%. Neste estudo verificou-se incompatibilidade do produto com o diluente glicose 5%, uma vez que os resultados da análise da impureza excederam o critério de aceitação proposto. Dessa forma, concluiu-se que o produto não é compatível com glicose 5%, portanto, não possuiria as mesmas características do medicamento de referência;
- Além disso, a empresa não comprovou a estabilidade do produto após diluição, não atendendo ao item 2.12 da RE nº 01/2005, o qual descreve que em caso de produtos que requeiram reconstituição ou diluição deve-se apresentar informações iniciais e finais que



- comprovem o período de utilização pelo qual o produto mantém a sua estabilidade depois da reconstituição, nas condições de armazenamento determinadas, que os estudos devem ser conduzidos utilizando o diluente especificado para reconstituição do produto farmacêutico e se existir a opção de mais de um diluente, o estudo deve ser conduzido com aquele que apresenta o produto farmacêutico reconstituído menos estável;
- O estudo de degradação forçada apresentado na petição inicial foi reprovado, uma vez que pelos resultados obtidos não foi possível comprovar que os métodos para análise de teor e substâncias relacionadas são indicativos de estabilidade. Seguem as não conformidades observadas: Não foram apresentados estudos em todas as condições de degradações estabelecidas pelo artigo 5º da RDC 53/2015; Não houve degradação suficiente do fármaco nas condições avaliadas, em desacordo com o artigo 6º da RDC 53/2015; Não foi apresentada análise crítica do perfil de degradação conforme descrito no artigo 7º da RDC 53/2015; Não foi justificado o racional para a adoção de um critério de aceitação para pureza de pico. Na maioria dos casos, para um pico ser considerado puro, deve-se obter um valor acima de 0,9900 (a depender do software utilizado); Não foi apresentada avaliação crítica dos resultados de quantificação de impurezas frente a redução do teor do IFA e não foram apresentados os cromatogramas do estudo de degradação forçada;
 - Devido a não comprovação da característica indicativa de estabilidade dos métodos analíticos de teor e substâncias relacionadas, o estudo de estabilidade apresentado também foi reprovado, uma vez que não atende ao inciso II do artigo 304 da RDC nº 17/2010, o qual dispõe que deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto;
 - Foi solicitado para o importador avaliação da linearidade, precisão e exatidão do método analítico de substâncias relacionadas, conforme requisitos técnicos preconizados pela RE 899/2003. Esse item também não foi cumprido.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento lactato de milrinona no Diário Oficial de União nº 221 em 20/11/2017, através da Resolução-RE nº 3.029 de 16/11/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Blau Farmacêutica S.A. solicitou registro do produto lamivudina comprimido revestido 150 mg na vigência da RDC 16/2007.

Cada comprimido revestido contém 150 mg de lamivudina. Excipientes: celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, macrogol, hipromelose, polissorbato 80, dióxido de titânio.

Apresentações solicitadas: 60 e 500 comprimidos.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento lamivudina não foi concedido pelos seguintes motivos:

- O IFA lamivudina está contida na lista de IFAs da IN 15/2009 que devem ser registrados na ANVISA;
- A ausência de registro do IFA inviabiliza o registro do medicamento.

Tendo em vista a economia processual e a celeridade de análise, os documentos apresentados no processo de registro, tais como os relacionados aos aspectos legais, relatório de produção, bula e rotulagem, estudos de estabilidade, equivalência farmacêutica, perfis de dissolução comparativo, relatório de controle de qualidade do fármaco e excipientes, relatório controle de qualidade do medicamento, controle de qualidade da embalagem primária e estudo de bioequivalência NÃO foram avaliados pela Anvisa.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão



A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento lamivudina no Diário Oficial de União nº 54 em 21/03/2016, através da Resolução-RE nº 725 de 17/03/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo em 31/03/2016, expediente nº 1444023/16-7, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda solicitou registro do produto Levonorgestrel + Etinilestradiol, 0,10 mg + 0,02 mg, comprimido, na vigência da RDC nº 16/2007.

Cada comprimido contém 0,10 mg de levonorgestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. Excipientes: lactose monoidratada, amido, estearato de magnésio e água purificada.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 0,10 MG + 0,02 MG COM CT BL AL PVC X 21

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Levonorgestrel + Etinilestradiol, não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Os estudos de estabilidade realizados no produto objeto do pleito de registro e apresentados na petição inicial não foram considerados adequados para demonstrar que o produto se mantém seguro e eficaz durante todo o seu prazo de validade, pois não foram incluídos os dados de monitoramento dos produtos de degradação nas amostras.

Portanto o processo viola o item 14.1 do tópico III do Anexo da Resolução RDC nº 16/2007, que dispõe sobre a *apresentação dos resultados do estudo de estabilidade*.

O processo protocolado viola ainda o item 2.9. do Anexo da RE nº 01/2005 que dispõe que *todo relatório de estudo de estabilidade, independente da forma farmacêutica, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência: (...) quantificação de produtos de degradação (...)*, pois nos estudos de estabilidade apresentados não foi conduzido ensaio para a quantificação de produtos de degradação.

Conforme dispõe o inciso II do artigo 304 da RDC nº 17/2010, *deve ser desenvolvido e implementado um programa escrito de estudo de estabilidade, incluindo todos os parâmetros dos métodos e dos ensaios, que devem descrever os procedimentos dos ensaios de potência, pureza, características físicas, testes microbiológicos (quando aplicável), bem como as evidências documentadas de que os ensaios realizados são indicadores da estabilidade do produto.*



É imprescindível a verificação das impurezas durante os estudos de estabilidade, a fim de garantir que o produto a ser disponibilizado à população tenha qualidade e segurança, cumprindo com o Art. 16, inciso II, da Lei nº 6.360/1976 que dispõe que *o registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos: (...) II - que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias.*

Ressalta-se que não é razoável a emissão de uma notificação de exigência para apresentação desta prova de qualidade, considerando que a RDC nº 204/2005, em seu Art. 2º, § 2º, inciso II e parágrafo único dispõe que *a insuficiência da documentação técnica exigida quando do protocolo da petição e a conclusão da análise técnica com resultado insatisfatório pelos documentos apresentados ensejam o indeferimento da petição.* O referido regulamento não permite a emissão de uma notificação de exigência para o caso em questão, uma vez que a quantificação de produtos de degradação durante os estudos de estabilidade do medicamento está claramente descrita na normativa vigente à época do protocolo.

- Além disso, o processo especificado não atende satisfatoriamente a dispositivos legais: Lei nº 6.360/1976, Resolução RDC nº 16/2007, e outros atos complementares, especialmente no que diz respeito ao processo de fabricação descrito para este insumo levonogestrel, que não permite uma identificação clara das potenciais impurezas decorrentes do material de partida utilizado. Cabe destacar que a fabricante apresenta especificação para o material de partida, no entanto, como o processo de síntese desta não é descrito, e as impurezas controladas não são identificadas, não é possível avaliar sequer se a especificação é adequada. Adicionalmente, não foram apresentados dados de pH e solubilidade na faixa do pH fisiológico e não há resultados dos estudos de estabilidade nas condições da zona IV-b. Ante o exposto, o Dossiê deste Insumo Farmacêutico Ativo não foi anuído.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Levonogestrel + Etinilestradiol no Diário Oficial de União nº 150 em 06/08/2018, através da Resolução-RE nº 2.092 de 02/08/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Lei nº 9.787/1999, Resolução RDC nº 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa União Química Farmacêutica Nacional S/A solicitou registro do produto olanzapina pó líofilo injetável 10 mg na vigência da RDC 16/2007.

Cada frasco-ampola contém 10 mg de olanzapina. Excipientes: lactose, ácido tartárico, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: 1, 10 ou 50 frascos-ampola.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento olanzapina não foi concedido pelos seguintes motivos:

- Ausência de apresentação dos dados brutos e falha de integridade/ confiabilidade dos resultados referentes às análises dos lotes apresentados para fins dos estudos de estabilidade;
- Os dados de análises e *audit trail* foram apagados pela empresa, por isso, não se pode ter certeza da origem dos dados brutos no período de 2011 a 2013.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento olanzapina no Diário Oficial de União nº 54 em 21/03/2016, através da Resolução-RE nº 719 de 17/03/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA solicitou registro do produto piroxicam 20 mg, comprimido orodispersível, na vigência da RDC nº 16/2007.

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg de piroxicam. Excipientes: manitol, laurilsulfato de sódio, crospovidona, aspartame, eudragit, álcool isopropílico, água purificada, starlac (lactose e amido de milho), celulose microcristalina, peppermint neafco, FL orange pow, dióxido de silício coloidal e estearilfumarato de sódio.

Apresentação solicitada: 20 MG COM SOL CT BL AL AL X 10

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento piroxicam não foi concedido pelos seguintes motivos:

1. Em 27/02/2018 foi enviada à empresa notificação de Exigência, que foi acessada pela empresa no mesmo dia.
2. A empresa Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda não cumpriu a referida Notificação de Exigência, estando, portanto, em desacordo com o inciso I do art. 7º da RDC nº 204/2005, ensejando o indeferimento do processo conforme o disposto no seu art. 11:

Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

Parágrafo único. O indeferimento deverá ser motivado nos autos do processo pela autoridade que formulou a exigência técnica.



Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento piroxicam no Diário Oficial de União nº 184 em 24/09/2018, através da Resolução-RE nº 2.573 de 20/09/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Glenmark Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto propionato de fluticasona suspensão spray nasal 50 mcg/dose na vigência da RDC 60/2014.

Cada dose contém 50 mcg de propionato de fluticasona. Excipientes: celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, dextrose, polissorbato 80, cloreto de benzalcônio, edetato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: frasco com 60 ou 120 doses.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento propionato de fluticasona não foi concedido pelos seguintes motivos:

- O estudo de bioequivalência foi reprovado por estar em desacordo com os requisitos das Resoluções RDC 41/2000, RE 895/2003, RDC 27/2012 e RDC 1.170/2006. A constatação da bioinequivalência foi devido ao intervalo de confiança para a razão entre o parâmetro farmacocinético C_{max} dos medicamentos teste e referência se encontrar fora dos limites propostos pela ANVISA, ou seja, fora dos limites de 80-125%.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento propionato de fluticasona no Diário Oficial de União nº 111 em 13/06/2016, através da Resolução-RE nº 1.538 de 09/06/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda solicitou registro do produto Succinato de Metoprolol, comprimido revestido de liberação prolongada, 25 mg, 50 mg e 100 mg na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 23,75 mg de succinato de metoprolol, equivalente a 25 mg de tartarato de metoprolol.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 47,5 mg de succinato de metoprolol, equivalente a 50 mg de tartarato de metoprolol.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 95 mg de succinato de metoprolol, equivalente a 100 mg de tartarato de metoprolol.

Excipientes: dióxido de silício, etilcelulose, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, hipromelose, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio, óleo vegetal hidrogenado, citrato de trietila, hidroxipropilcelulose, polietilenoglicol, álcool isopropílico, cloreto de metileno, croscarmelose sódica, talco e água purificada.

Apresentações solicitadas:

- 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 20;
- 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30;
- 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 60;
- 100 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 120;
- 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 20;
- 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30;
- 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 60;
- 50 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 120;
- 25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 20;
- 25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30;
- 25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 60;
- 25 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 120.



2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Succinato de Metoprolol não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- A concentração de 25 mg não é intercambiável com a concentração de 25 mg do medicamento referência em função das propriedades das metades dos comprimidos quando partidos. Não cumprindo com a definição de medicamento genérico estabelecido pela Lei 9787 de 1999.
- Os comprimidos de todas as concentrações pleiteadas são sujeitos à partição, entretanto nem o fabricante do medicamento e tampouco a importadora, apresentaram as especificações, metodologias analíticas, validações das metodologias e laudos analíticos de controle de qualidade. Descumprindo ao preconizado no art. 22, item III e letra “d” da RDC 60 de 2014 e, por conseguinte ao § 10 do art. 22 da RDC 60 de 2014 e art. 16 da Lei 6360 de 1976.
- Os estudos de estabilidade do produto foram reprovados. A reprovação se dá pelo fato dos decaimentos encontrados no teor do produto não estarem acompanhados da detecção das impurezas formadas pelo método de substâncias relacionadas, evidenciando ausência da propriedade indicativa de estabilidade da metodologia e descumprimento do preconizado no item II do art. 304 da RDC 17 de 2010.
- Ausência dos estudos de estabilidade em uso do comprimido íntegro e do comprimido partido. Não atendendo ao item normativo art. 22, item X e letra “b” da RDC 60 de 2014.
- Os perfis de dissolução foram reprovados pelo não atendimento do preceito básico para cálculo de “F2” descrito no art 26, item “V” da RDC 31 de 2010.

Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Succinato de Metoprolol no Diário Oficial de União nº 59 em 27/03/2017, através da Resolução-RE nº 811 de 24/03/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto sulfametoxazol + trimetoprima, 80 mg/mL + 16 mg/mL, solução para diluição para infusão, na vigência da RDC nº. 16/2007.

Cada mL contém 80 mg de sulfametoxazol + 16 mg de trimetoprima. Excipientes: propilenoglicol + álcool etílico + álcool benzílico + dietanolamina + metabissulfato de sódio + hidróxido de sódio + água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 01 AMP VD TRANS X 5 ML (*);
- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 05 AMP VD TRANS X 5 ML (*);
- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 10 AMP VD TRANS X 5 ML (*);
- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 25 AMP VD TRANS X 5 ML (*);
- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 50 AMP VD TRANS X 5 ML (*);
- 80 MG/ML + 16 MG/ML SOL DIL INF CT 100 AMP VD TRANS X 5 ML (*).

(*). DESTINAÇÃO HOSPITALAR

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento sulfametoxazol + trimetoprima não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

A empresa Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda. protocolou a petição de registro de medicamento genérico para o produto sulfametoxazol + trimetoprima, solução para diluição para infusão. Foi expedida notificação de exigência para a referida petição e a empresa protocolou o cumprimento da exigência tempestivamente.



Entretanto, no cumprimento de exigência, a empresa informou que desenvolveu nova formulação para o produto e que a nova fórmula é qualitativamente idêntica ao medicamento de referência eleito na época da submissão, o Bactrim.

Em resposta às solicitações de esclarecimentos e documentos técnicos, feitas nos itens de exigência, a empresa apresentou documentos referentes a nova formulação proposta no cumprimento de exigência e não à formulação solicitada no peticionamento de registro. A empresa encaminhou documentos como relatório de desenvolvimento do produto, relatório de produção e estudo de estabilidade relacionados à nova formulação.

Primeiramente, essa situação configura o não cumprimento de vários itens de exigência referentes à formulação do produto, produção do medicamento, estabilidade do medicamento, estudo de fotoestabilidade do medicamento e estudo de estabilidade após diluição, o que, por si só, enseja o indeferimento do pleito, com base no artigo 11 da RDC nº. 204 de 2005:

“Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.”

Portanto, eis aqui um vício que suficientemente converge para o indeferimento da solicitação de registro.

A empresa optou por alterar, no cumprimento de exigência, a formulação peticionada no registro. Alterando também o processo produtivo e a embalagem do produto.

Considerando que o desenvolvimento do produto que se intenta registrar deve estar acabado no momento de submissão do pedido de registro à Anvisa, não é possível admitir, em cumprimento de exigência, a submissão de nova documentação referente a um novo produto cuja formulação e embalagem foram alterados e cuja eficácia, segurança e qualidade precisariam ser avaliadas, descaracterizando a petição inicial para a qual foram exaradas as exigências.

Considerando o conceito de exigência descrito na RDC nº. 204/2005 como sendo:

*“providência que pode ser utilizada como diligência ao processo, quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos **sobre a documentação que instrui as petições protocolizadas na ANVISA.**”* (grifo nosso).

E, conforme art. 2º, §2º, Resolução RDC nº. 204/2005, as exigências devem observar a seguinte diretriz:

“I - as petições ao serem analisadas pela área competente, somente poderão ser passíveis de diligências com vistas a informações e esclarecimentos sobre a documentação instruída quando do seu protocolo, com a remessa de exigência técnica ao interessado, ou seu responsável;”

Verificamos que não há previsibilidade legal para a empresa discricionariamente descaracterizar a petição inicial no ato do cumprimento de exigência.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.



3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento sulfametoxazol + trimetoprima no Diário Oficial de União nº 4 em 07/01/2019, através da Resolução-RE nº 20 de 03/01/2019.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Mylan Laboratórios Ltda. solicitou registro do produto acetato de caspofungina pó liofilizado para solução injetável 50 e 70 mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada frasco-ampola contém 54,6 ou 75,6 mg de acetato de caspofungina, equivalente, respectivamente, a 50 ou 70 mg de caspofungina base. Excipientes: sacarose, manitol, ácido acético, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: 1, 5 ou 10 frascos-ampola.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento acetato de caspofungina não foi concedido pelos seguintes motivos:

- A importadora não apresentou a validação analítica conforme RE 899/2003;
- Ausência de comprovação do prazo após reconstituição para o produto 70 mg, através dos estudos de estabilidade apresentados.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento acetato de caspofungina no Diário Oficial de União nº 77 em 25/04/2016, através da Resolução-RE nº 1.011 de 20/04/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed**

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda solicitou registro do produto Acetato de Leuprorrelina, solução injetável, 5 mg/mL, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada solução injetável/mL contém 5 mg de acetato de leuprorrelina. Excipientes: cloreto de sódio, álcool benzílico, hidróxido de sódio, ácido acético, água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- 5,0 MG/ML SOL INJ PT PLAS OPC FA VD TRANS X 2,8 ML + 14 SER;
- 5,0 MG/ML SOL INJ PT PLAS OPC FA VD TRANS X 2,8 ML + 14 SER + 15 SACHETS ALCOOL.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Acetato de Leuprorrelina não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Os métodos para análise de teor e substâncias relacionadas/produtos de degradação adotado pela empresa fabricante do fármaco não possuem provas que são indicativos de estabilidade. O fato contraria o Art. 10 da Resolução RDC nº 45/2012, que cita que os métodos analíticos devem estar validados e ser indicativos de estabilidade. Dessa forma, os dados de estabilidade foram obtidos com métodos sem capacidade indicativa de estabilidade comprovadas, ensejando a reprovação do estudo de estabilidade.
- A empresa fabricante do fármaco apresentou comprometimento de realizar a verificação requerida após o prazo de cumprimento da exigência, assim não foi possível considerar a documentação, pois foi considerada intempestiva.
- A empresa Cristália não apresentou a documentação requerida em item da notificação de exigência nº 2263939/16-0 referente a adequabilidade do método farmacopeico adotado para controle de qualidade da matéria prima acetato de leuprorrelina.
- Além de ser um pressuposto de boas práticas, a verificação e validação para o conteúdo de impurezas são críticos, pois o IFA adquirido da empresa fabricante do fármaco apresenta substâncias relacionadas diversas daquelas descritas na farmacopeia de referência,



farmacopeia europeia/BP 2016 vigentes. Ressalte-se que essas impurezas foram encontradas em quantidades mais elevadas que as impurezas descritas na farmacopeia de referência, segundo as análises dos lotes 1027671, 1027672, 1027675, 1034142, 1034143, 1034144, 1034148 e 1034150 conduzidas pelo fabricante do fármaco.

- A empresa não comprova que os métodos farmacopeicos adotados estão adequados para a finalidade a que se destinam, ou seja, para o controle do IFA acetato de leuprorrelina, considerando as condições operacionais do laboratório onde os mesmos são executados e substâncias relacionadas a serem pesquisadas.
- A empresa não apresentou validação da metodologia analítica para quantificação de impurezas no medicamento, leuprorrelina 5,0 mg/mL, adotando padrões das substâncias relacionadas pesquisadas.
- A validação foi considerada insuficiente, pois não cumpriu os ditames da norma vigente sobre o tema.
- Considere, ainda, o item 1.4 da norma supracitada, que traz o seguinte texto: deve-se utilizar substâncias de referência oficializadas pela Farmacopeia Brasileira ou, na ausência destas, por outros códigos autorizados pela legislação vigente. No caso da inexistência dessas substâncias, será admitido o uso de padrões de trabalho, desde que a identidade e o teor sejam devidamente comprovados. É de importância ressaltar, ainda, que a especificação adotada para o produto acabado inclui impurezas especificadas, não incluídas nos protocolos de validação dos métodos. Não menos importantes, as impurezas específicas do ativo do fabricante do fármaco não foram consideradas nos procedimentos. Desta forma, a empresa não fez prova que o método adotado possui garantias experimentais e que atende às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. O método adotado no IFA também não possui garantias de controle das impurezas específicas do fabricante do fármaco, o que torna mais crítica esta lacuna na validação.
- Foi solicitado, através de notificação de exigência já citada, o perfil comparativo de impurezas entre o produto referência Lupron® e o medicamento genérico objeto de registro produzido pelo laboratório Cristália, utilizando metodologia validada conforme requisição da norma vigente, já citada, e adotando padrões de impurezas conhecidas. A requisição possuiu base técnica-normativa nos trabalhos de Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:456–462. doi: 10.1038/nrd818 e Lee S.L. et al., Scientific Considerations for Generic Synthetic Salmon Calcitonin Nasal Spray Products *AAPS J.* 2011 Mar; 13(1): 14–19. doi: 10.1208/s12248-010-9242-9 que descrevem o perfil de impurezas de produtos proteicos ou peptídeos como fatores importantes para imunogenicidade e no inciso II do art. 16 da Lei 6360/1976. A empresa não atendeu a requisição.
- É de importância mencionar, neste momento, que empresa Cristália participou de reunião em parlatório com representantes da GGMed e CETER, 23/04/15, onde foram levantadas questões sobre a capacidade da empresa Cristália de controlar as impurezas oriundas da matéria prima. Nesta reunião, a empresa Cristália assinalou estar “conduzindo um trabalho robusto na validação dos métodos” e que o fabricante do fármaco possui diversos padrões de impurezas.
- Contudo, em respostas as solicitações desta agência através da notificação de exigência de nº 2263939/16-0, já citada, acessada pela empresa em 12/09/2016, que buscou esclarecer os itens que, por não terem sido aclarados/atendidos, motivaram este indeferimento, a empresa Cristália apresentou cronograma para cumprimento das solicitações acima mencionadas que tratam justamente de validação de métodos e análise de impureza. A justificativa apresentada



para o não cumprimento foi a indisponibilidade momentânea de padrões para conduzir os ensaios de validação e perfil comparativo de impurezas.

- Entretanto, é impossível atender o pleito da empresa em estender o prazo para cumprimento da exigência exarada. O prazo para cumprimento da notificação de exigência findou-se em 09/01/2017.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Acetato de Leuprorrelina no Diário Oficial de União nº 36 em 20/02/2017, através da Resolução-RE nº 423 de 17/02/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0342658/17-3, de 02/03/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos LTDA solicitou registro do produto acetato de terlipressina, pó liofilizado para solução injetável, 1 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada volume contém 1 mg de acetato de terlipressina, equivalente a 0,86 mg de terlipressina. Excipientes: manitol, ácido acético e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 1 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS (*);
- ✓ 1 MG PO LIOF SOL INJ CT 5 FA VD TRANS (*).

(*) RESTRITO A HOSPITAIS.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento acetato de terlipressina não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- O medicamento genérico pleiteado foi desenvolvido para ser acondicionado em frasco-ampola de vidro transparente de 2 mL, segundo informações prestadas ao longo do processo petitionado. Contudo, conforme a bula proposta para o medicamento objeto de registro, no item “8. Posologia e Modo de usar”, orienta-se que deve ser aspirado todo o conteúdo do diluente (cloreto de sódio - 0,9% 5 mL) seja transferido para o frasco-ampola, contendo o pó liofilizado de acetato de terlipressina, resultando em uma solução com concentração de 0,2 mg de acetato de terlipressina/mL, sendo o volume final da solução reconstituída de cerca de 5 mL. Cabe destacar que em momento algum a empresa demonstrou ser a capacidade do frasco-ampola maior que 2 mL.
- Ao ser registrado um medicamento genérico, ampliando o acesso da população ao medicamento, espera-se que este seja seguro e eficaz. Todavia, não se pode afirmar que o



- medicamento genérico pleiteado será seguro e eficaz aos pacientes, tendo em vista que o seu modo de uso, descrito em sua bula, pode intensificar a ocorrência de eventos adversos devido a erros de medicação. Isto porque ao acondicionar o pó liofilizado de acetato de terlipressina em um frasco-ampola de 2 mL, a concentração de acetato de terlipressina após a reconstituição com o diluente jamais será de 0,2 mg de acetato de terlipressina/mL, com o volume final de cerca de 5 mL, como exposto na bula proposta para o medicamento objeto de registro.
- Também, a documentação exigida pelo art. 22, inciso X, alínea “b”, referente aos resultados do estudo de estabilidade em uso do medicamento pleiteado, foi considerada insatisfatória, pois a descrição de como foi conduzido o estudo é incoerente com o acondicionamento escolhido, frasco-ampola de vidro transparente de 2 mL. No relatório do estudo de estabilidade em uso, a empresa descreve que o estudo foi conduzido dissolvendo 1 mg de acetato de terlipressina para injeção com 5 mL de cloreto de sódio. Considerando os fatos expostos acima, não é possível a empresa ter transferido 5 mL de cloreto de sódio para o frasco-ampola de vidro transparente de 2 mL. Dessa maneira, entende-se que o estudo não foi conduzido de maneira adequada.
 - A empresa não comprovou que a solução reconstituída pode ser armazenada em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas ou em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 12 horas.
 - A ausência da demonstração de que o conteúdo do frasco-ampola após a reconstituição permite a retirada da quantidade adequada do fármaco, medida pelo ensaio de determinação de volume, detalhado também no capítulo <697> Container Content for Injections da USP, inviabiliza ainda mais a comprovação de que o medicamento pleiteado é equivalente ao medicamento de referência.
 - O medicamento genérico pleiteado **não** é equivalente terapêutico ao medicamento de referência GLYPRESSIN®, pois não cumpre a premissa básica de um medicamento genérico: ser intercambiável com o medicamento de referência, infringindo a Lei nº 6.360/1976, alterada pela Lei nº 9.787/1999.
 - A empresa descumpriu o art. 22, inciso IV, alínea “a” e § 7º da RDC nº 60/2014. Não foi apresentado dossiê contendo a requisição das matérias-primas, incluindo o fármaco, e respectivas fichas de pesagem; o preparo da solução a granel a ser liofilizada, com data de fabricação, modo de preparo, adição das matérias-primas, e filtração esterilizante.
 - Ainda, a informação exigida pelo art. 22, inciso II, alínea “e”, da RDC nº 60/2014 foi considerada insatisfatória. Não foram apresentadas as informações referentes à pesagem das matérias-primas e ao preparo da solução a granel.
 - Também foi transgredido o art. 22, inciso IV, alínea “d” da RDC nº 60/2014 pela empresa, uma vez que, na descrição das etapas do processo de fabricação não foram incluídos todos os parâmetros utilizados. Observou-se que não foram informados os parâmetros de dissolução, ultrafiltração e diluição da solução de excipientes, como fluxo, especificação de filtro, agitação, tempo, controle de temperatura, entre outros; da mesma forma, não foram informados os parâmetros de dissolução, pré-filtração, ultrafiltração e diluição da solução do fármaco, como fluxo, especificação de filtro, agitação, tempo, controle de temperatura, entre outros; não foram informados os parâmetros para a etapa de envase e liofilização. A empresa somente apresentou a temperatura da água para injetáveis e o valor de pH da solução, informações mínimas perante a complexidade do processo produtivo.



- A empresa descumpriu o art. 9º da RDC nº 53/2015 ao estabelecer o limite para impurezas inespecíficas no controle de qualidade do produto terminado. Considerando que na bula proposta para o medicamento objeto de registro, no item “8. Posologia e Modo de usar”, está descrito que injeção em bolus de 0,5 a 2,0 mg de acetato de terlipressina a cada 4 horas pode ser administrada, entende-se que a dose máxima diária é de 12 mg de acetato de terlipressina. Dessa maneira, o limite de identificação, ou seja, valor acima do qual um produto de degradação deverá ter sua estrutura química identificada, conforme definição dada no art. 3º, inciso III, da RDC nº 53/2015, para o medicamento pleiteado deveria ser 0,2%. Isto significa que os produtos de degradação com percentual ou valor acima dos limites de identificação estabelecidos deverão ter sua estrutura química identificada e realizada a quantificação individual, segundo o art. 9º, §4º, da RDC nº 53/2015. Entretanto, a empresa estabeleceu o limite de não mais que 0,5% para impurezas inespecíficas, permitindo que produtos de degradação até 0,5% não fossem identificados.
- Não foram apresentados resultados do estudo de fotoestabilidade, infringindo o art. 22, inciso X, alínea “c” da RDC nº 60/2014. No processo peticionado, a empresa somente apresentou um protocolo do estudo de fotoestabilidade a ser conduzido no produto acetato de terlipressina pó liofilizado para solução injetável o que é inaceitável, uma vez que está claro na RDC supracitada que devem ser apresentados os resultados do estudo de fotoestabilidade ou justificativa técnica para a isenção do estudo, não sendo aplicada esta última, já que a empresa enviou o protocolo do estudo de fotoestabilidade.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento acetato de terlipressina no Diário Oficial de União nº 135 em 17/07/2017, através da Resolução-RE nº 1.862 de 13/07/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014 entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1734371/17-2, de 16/08/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Ranbaxy Farmacêutica Ltda solicitou registro do produto genérico Adapaleno + Peróxido de Benzoíla, gel, 1mg/g + 25mg/g, na vigência da RDC 60/2014.

Cada forma farmacêutica/volume contém 1mg/g de Adapaleno e 25mg/g de Peróxido de Benzoíla. Excipientes: poloxaleno 124, docusato de sódio, edetato dissódico, carbomer, hidroxipropilcelulose, glicerina, propilenoglicol, hidróxido de sódio e água.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 1 MG/G + 25 MG/G GEL CT BG AL X 30 G
- ✓ 1 MG/G + 25 MG/G GEL CT BG AL X 60 G

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Adapaleno + Peróxido de Benzoíla não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- Ausência de método indicativo de estabilidade para o insumo farmacêutico ativo (IFA) peróxido de benzoíla, em desacordo com a Resolução RDC ° 45/2012. O fabricante do fármaco, adota o método de Teor por Titulometria tanto no controle de qualidade quanto na estabilidade do IFA peróxido de benzoíla, contudo este método não é indicativo de estabilidade.
- A não comprovação de excipientes de mesma função que aqueles presentes no medicamento comparador, descumprindo os critérios de bioequivalência previstos pela Resolução RDC n° 37/2011.
- Ausência do Estudo de Estabilidade em Uso, em desacordo com a Resolução RDC n° 60/2014. A empresa afirma em bula que, após aberto, o medicamento é válido por 6 meses. Entretanto, nenhum estudo de estabilidade em uso foi encaminhado em petição primária corroborando com o prazo de validade estipulado em bula.
- Reprovação da validação parcial e do resultado do ensaio Conteúdo de Ácido Benzóico apresentados pelo Centro de Equivalência Farmacêutica Instituto Analítico de Excelência



Farmacêutica Ltda – EQFAR 065, itens obrigatórios previstos pela Resolução RDC nº 31/2010 para métodos transferidos pelo Patrocinador do Estudo.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Adapaleno + Peróxido de Benzoíla no Diário Oficial de União nº 155 em 14/08/2017, através da Resolução-RE nº 2.158 de 10/08/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 1800090/17-8, de 24/08/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto apixabana, comprimido revestido, 2,5 mg e 5 mg, na vigência da RDC nº. 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de apixabana. Excipientes: Hipromelose, ácido esteárico, tetrahydrofurano, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, opadry branco (hipromelose, lactose, dióxido de titânio e triacetina) e água purificada.

Cada comprimido revestido contém 5 mg de apixabana. Excipientes: Hipromelose, ácido esteárico, tetrahydrofurano, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, água purificada e opadry bege (hipromelose, lactose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

Apresentações solicitadas:

- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 10;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 20;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 30;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 60;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 10;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 20;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 30;
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 60;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 6;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 18;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 30;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 10;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 20;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 30;
- ✓ 5 MG COM REV CT BL PLAS TRANS X 60.



2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento apixabana não foi concedido pelos seguintes motivos (principais):

- Não foi apresentada cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido, emitido pela Anvisa, para a linha de sólidos não estéreis: comprimidos e comprimidos revestidos da empresa fabricante do medicamento genérico apixabana 2,5 mg e 5 mg, comprimidos revestidos. Embora a empresa solicitante do registro tenha protocolado o pedido de Renovação do CBPF em 23/12/2016, a falta do CBPF válido impede a aprovação do pedido de registro, conforme o Art. 20, item V, § 5º da RDC nº. 60/2014.

Art. 20 Todas as petições protocoladas deverão estar acompanhadas dos seguintes documentos:

(...)

V – cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) válido emitido pela Anvisa, para linha de produção na qual o medicamento, objeto de registro, será fabricado, ou ainda, cópia do protocolo de solicitação de inspeção para fins de emissão do certificado de BPFC; e

(...)

§ 5º A falta do CBPF válido não impedirá a submissão do pedido de registro, mas impedirá sua aprovação.

Foi solicitado através de Notificação de Exigência a apresentação da cópia do CBPF válido emitido pela Anvisa para a linha onde será fabricado o medicamento apixabana 2,5 mg e 5 mg, conforme preconizado no Art. 20, item V, § 5º da RDC nº. 60/2014.

A documentação enviada no cumprimento de exigência, todavia, se mostrou incapaz de anular a não-conformidade apontada na exigência, uma vez que não contemplou o CBPF válido necessário para aprovação do presente pedido de registro.

- O estudo de estabilidade de longa duração apresentado nesta petição de registro para o IFA apixabana, realizado na condição $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$, não cumpre o Art. 22 da RDC nº. 45/2012 ou as recomendações do item 2.3 da Orientação de Serviço nº 02/2013, e, conseqüentemente, não atende o Art. 22, item I, letra “h” da RDC nº 60/2014.

RDC nº 45/2012:

Art. 22 As condições climáticas para a realização dos estudos de estabilidade de longa duração são:

I – Para insumos farmacêuticos ativos com condição de armazenamento de até 30 °C , os estudos devem ser realizados a $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$. (...)

Tendo em vista o estudo de estabilidade apresentado para o IFA apixabana, realizado na condição $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 60\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$, e a condição de armazenamento descrita na documentação do processo (“preserve in dry and tightly closed containers, protect from light and moisture below 25 °C ”), foi solicitado através de Notificação de Exigência, a apresentação de resultados de estabilidade do IFA apixabana na condição $30\text{ °C} \pm 2\text{ °C} / 75\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$, conforme o Art. 22 da RDC nº 45/2012.



No cumprimento de exigência, a requerente não apresentou as informações de estabilidade do IFA apixabana na condição $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$ sob a justificativa de que o item 2.3 da Orientação de Serviço nº 02/2013 (descrito abaixo) a isentaria de apresentar estudos de estabilidade nessa condição.

Orientação de Serviço nº 02/2013:

Item 2.3 Medicamento importado como produto acabado ou intermediário: serão aceitos os estudos de estabilidade do IFA de acordo com as condições climáticas do local de fabricação do IFA ou do local de fabricação do medicamento em que o IFA for utilizado/armazenado, ou o pior caso.*

**deve ser considerado o país onde o IFA foi utilizado no processo produtivo, normalmente ocorre na etapa inicial de produção.*

Tal justificativa, entretanto, não pode ser aceita uma vez que, de acordo com a tabela constante no Anexo 2 do Relatório Técnico nº 953 da OMS (que estabelece as condições de temperatura dos estudos de estabilidade de longa duração nos diferentes países), a condição de realização do estudo de estabilidade de longa duração para o IFA não foi adequada considerando o país onde foi fabricado o medicamento e o IFA.

Portanto, o estudo de estabilidade de longa duração apresentado nesta petição de registro (realizado na condição $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\% \text{ UR}$) não cumpre o Art. 22 da RDC nº 45/2012 ou as recomendações da Orientação de Serviço nº 02/2013, e, conseqüentemente, não atende o Art. 22, item I, letra “h” da RDC nº 60/2014.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento apixabana no Diário Oficial de União nº 184 em 24/09/2018, através da Resolução-RE nº 2.573 de 20/09/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Mylan Laboratórios Ltda. solicitou registro do produto besilato de cisatracúrio solução injetável 2 mg/mL na vigência da RDC 60/2014.

Cada mL contém 2,7 mg de besilato de cisatracúrio, equivalente a 2 mg de cisatracúrio base. Excipientes: álcool benzílico, ácido benzenossulfônico, água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: 1 ou 5 frascos-ampola.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento besilato de cisatracúrio não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Ausência do estudo de bioequivalência, por conter excipientes de diferente função do medicamento de referência;
- Ausência de comprovação de intercambialidade com o medicamento de referência por conter o excipiente álcool benzílico, o que compromete a segurança do produto teste;
- Documentação apresentada está em desacordo com a RDC 53/2015, que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento besilato de cisatracúrio no Diário Oficial de União nº 126 em 04/07/2016, através da Resolução-RE nº 1.755 de 01/07/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa EMS S/A solicitou registro do produto bimatoprost + maleato de timolol solução oftálmica 0,3 mg/mL + 5 mg/mL na vigência da RDC 60/2014.

Cada mL contém 0,3 mg de bimatoprost e 6,834 mg de maleato de timolol, equivalente a 5 mg de timolol base. Excipientes: cloreto de benzalcônio, fosfato de sódio dibásico, cloreto de sódio, ácido cítrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: frasco com 3 mL, 3,5 mL e 5 mL.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento bimatoprost + maleato de timolol não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Ausência do certificado de boas práticas de fabricação para a linha de produção na qual o medicamento objeto de registro será fabricado, em desacordo com o §5º do art. 20 da RDC 60/2014.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento bimatoprost + maleato de timolol no Diário Oficial de União nº 195 em 10/10/2016, através da Resolução-RE nº 2.704 de 06/10/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo em 18/10/2016, expediente nº 2404054/16-3, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Mylan Laboratórios Ltda. solicitou registro do produto cabazitaxel solução injetável 40 mg/mL + solução diluente na vigência da RDC 60/2014.

Cada mL contém 40 mg de cabazitaxel. Excipientes: polissorbato 80, álcool etílico e água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: 1, 5 ou 10 frascos-ampola + diluente.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento cabazitaxel não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- Ausência do certificado de registro do produto no país de origem, não atendendo ao disposto no art. 18 da Lei 6.360/1976;
- Ausência de estudos de desenvolvimento de formulação, exigido no art. 22 item II alínea “a” da Seção IV da RDC 60 /2014;
- Ausência de justificativa para as faixas e critérios de aceitação utilizados no processo produtivo conforme o art. 22 item II alínea “g” da Seção IV da RDC 60/2014 e Guia 1/2015 para a elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento cabazitaxel no Diário Oficial de União nº 58 em 28/03/2016, através da Resolução-RE nº 762 de 24/03/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A solicitou registro do produto calcipotriol + dipropionato de betametasona pomada dermatológica 50 mcg/g + 0,5 mg/g na vigência da RDC 60/2014.

Cada grama da pomada contém 52 mcg de calcipotriol e 0,64 mg de dipropionato de betametasona, equivalente a 0,5 mg de betametasona base. Excipientes: petrolato branco, triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, diazolidinil ureia.

Apresentações solicitadas: bisnaga com 15, 30, 60 ou 100 g.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento calcipotriol + dipropionato de betametasona não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

- A não apresentação dos documentos necessários ao cumprimento de itens da notificação de exigência, estando, portanto, em desacordo com o previsto no art. 6º da RDC 204/2005;
- Ausência de comprovação da equivalência farmacêutica entre o medicamento teste e o medicamento de referência, conforme RDC 31/2010;
- A empresa fabricante não apresenta CBPF válido para a linha de produção do medicamento objeto de registro.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento calcipotriol + dipropionato de betametasona no Diário Oficial de União nº 87 em 09/05/2016, através da Resolução-RE nº 1.185 de 06/05/2016.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda. solicitou registro do produto cloridrato de melfalana, pó liofilizado para solução injetável, 50 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada frasco-ampola contém 56 mg de cloridrato de melfalana, equivalente a 50 mg de melfalana base. Excipientes pó líofilo: povidona, ácido clorídrico, água para injeção e nitrogênio. Excipientes diluente: citrato de sódio dihidratado, propilenoglicol, álcool etílico, água para injeção e nitrogênio.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 50 MG PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + DIL FA VD TRANS X 10 ML*

*USO RESTRITO A HOSPITAIS

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento cloridrato de melfalana não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

Ausência do certificado de equivalência farmacêutica

No cumprimento à Notificação de Exigência Nº 1853126/17-1 (exp. 2320427/17-3), foi informado que a empresa tentou incessantemente adquirir o medicamento de referência para condução do estudo de equivalência farmacêutica, tendo sido informada pelos distribuidores contatados que o medicamento não estava sendo disponibilizado pela Aspen Pharma. Assim, a empresa comprometeu-se a realizar os devidos testes no prazo de 50 dias a contar da aquisição do medicamento de referência pelo Centro habilitado. Dado o exposto pela requerente e considerando os motivos comprovados de força maior para a não apresentação de certificado de equivalência farmacêutica, caso fosse emitida nova exigência à Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda., seria reiterada a solicitação de apresentar certificado de equivalência farmacêutica para cumprimento ao art. 40 da RDC Nº60/2014 (*Art. 40 A petição de solicitação de registro de medicamentos similares e genéricos, além da documentação citada nas Seções III e IV do Capítulo III, deverá estar acompanhada de certificado de*



equivalência farmacêutica e certificado de perfil de dissolução e relatório de desenvolvimento do método de dissolução, conforme legislação específica vigente.)). Verificamos que o medicamento de referência Alkeran® teve sua notificação de reativação de fabricação/importação anuída pela Anvisa em maio de 2018.

Estudos de estabilidade do medicamento

Na notificação de exigência nº 1853126/17-1, foi requerido o envio dos resultados de estabilidade acelerado de um lote, referente ao diluente do cloridrato de melfalana, uma vez que haviam sido apresentados apenas os resultados relativos a outros dois lotes do diluente. No cumprimento à notificação de exigência nº 1853126/17-1 (exp. 2320427/17-3), a empresa informou que o referido lote não foi submetido ao estudo acelerado, entretanto, o estudo de longa duração está disponível até os 24 meses. Assim, baseado nos dados do estudo de longa duração para o referido lote do diluente, afirma que é evidente que o mesmo é estável até os 24 meses do prazo de validade. Acrescenta, ainda, que os dados de estabilidade nas condições aceleradas dos outros 2 lotes do diluente do cloridrato de melfalana não mostraram quaisquer alterações significativas. Pelo exposto, conclui que o diluente de cloridrato de melfalana é estável tanto nas condições aceleradas quanto de longa duração. De acordo com o item 1 do Anexo da RE N°1/2005, os dados de um estudo de estabilidade acelerado podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas na rotulagem do produto, que podem ocorrer durante o transporte. Assim, considerando que o estudo de estabilidade acelerado tem finalidade diferente do estudo de estabilidade de longa duração, é imprescindível que, além deste, aquele também seja apresentado, visando garantir que variações (“excursões”) nas condições de armazenamento do produto acabado não venham a afetar sua qualidade. Portanto, a ausência dos resultados de estudo de estabilidade referente a 3 lotes nas condições aceleradas configuram atendimento insatisfatório à alínea “a”, Inciso X do art. 22 da RDC N°60/2014 (*X- sobre os estudos de estabilidade do produto terminado: a) relatório com os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração conduzidos com 3 (três) lotes, protocolos usados, incluindo conclusões com relação aos cuidados de conservação e prazo de validade;*).

Estudos de estabilidade do medicamento após reconstituição e diluição

No cumprimento à notificação de exigência nº 1853126/17-1, foram anexados estudos de estabilidade após reconstituição e diluição em cloreto de sódio a 0,9%, a temperatura de 25°C, conduzidos no tempo inicial, 30 minutos, 60 minutos e 90 minutos. De acordo com os resultados obtidos, a Dr. Reddy’s Laboratories Limited concluiu que o produto se manteve estável após a reconstituição e diluição por 30 minutos.

Primeiramente, em relação aos estudos de estabilidade em uso apresentados, devemos destacar que o desenho do estudo não é adequado, uma vez que o protocolo de um estudo de estabilidade em uso deve simular da melhor maneira possível o uso do produto nas condições mais críticas, ou seja, “o pior caso”, que corresponde ao produto no seu último tempo do prazo de validade (aos 24 meses). Tal procedimento tem como objetivo garantir que o produto atenda às especificações quando for reconstituído e diluído no último tempo do prazo de validade proposto, que é a situação em que deve haver o aumento da formação de impurezas



e a diminuição do teor do ativo no medicamento. É imprescindível que nos estudos de estabilidade em uso de medicamentos as propriedades físicas, químicas e microbiológicas do produto sejam monitoradas, de forma que os testes sejam conduzidos em pontos intermediários e no final do prazo de validade após abertura ou preparação. Portanto, pelas datas de vencimento dos lotes apresentados e data das assinaturas dos responsáveis no relatório enviado (12/2017), pode-se inferir que o estudo de estabilidade em uso para tais lotes foram realizados no ponto intermediário de 12 meses.

Em segundo lugar, deve ser destacado que os resultados do pH da solução após reconstituição e diluição em todos os tempos (inicial, 30 min, 60 min e 90 min), e para todos os lotes testados, estão abaixo da especificação sugerida para o produto.

No que diz respeito ao período após reconstituição e diluição apresentados, devem ser feitas as seguintes considerações:

O prazo de 30 minutos para utilização do medicamento é inviável de ser executado na prática hospitalar, uma vez que há diversas questões envolvidas nesse aspecto, tais como o tempo gasto na manipulação até chegar ao paciente, o tempo de infusão que pode ser afetado por questões individuais de cada paciente, disponibilidade do paciente e do profissional para a administração do medicamento. Esses fatores influenciam a administração de antineoplásicos no ambiente hospitalar, tornando crítica a estabilidade desses medicamentos;

A bula do medicamento de referência Alkeran[®] descreve que o tempo total desde a preparação da solução injetável até o final da infusão não deve ser maior que 1,5 h, quando a administração for feita em local com temperatura aproximada de 25°C. Quando diluída em solução de infusão, a solução do medicamento tem estabilidade reduzida e a taxa de degradação aumenta rapidamente com o aumento da temperatura. Ainda que possa haver diferenças nos tempos de estabilidade em uso entre o medicamento genérico e o medicamento de referência, neste caso, tais diferenças não podem ser aceitas, dados os riscos potenciais envolvidos com a segurança do paciente. A diferença na estabilidade em uso do genérico *versus* medicamento de referência deve ser avaliada caso a caso, dependendo do produto em questão e do contexto no qual o produto é utilizado. Esse entendimento está em consonância com o Guia da European Medicines Agency EMA/CHMP/277591/2013- *Position paper on potential medication errors in the context of benefit-risk balance and risk minimisation measures* e com o posicionamento da *European Medicines Agency disposto em Quality of medicines questions and answers: Part 2 (Stability – generics versus the innovator product)*.

Há riscos potenciais que devem ser considerados ao se adotar um tempo de estabilidade em uso de um medicamento genérico inferior àquele atribuído ao medicamento de referência. No presente caso, trata-se de medicamento citotóxico – e de janela terapêutica estreita – administrado a pacientes particularmente mais vulneráveis. Assim, consequências sérias são passíveis de acontecer caso o medicamento não seja administrado ao paciente com as especificações de qualidade aprovadas. Pode ser administrada uma subdosagem, provocando a perda de eficácia terapêutica e a formação de produtos de degradação que podem gerar toxicidade ao organismo. Acrescenta-se a isso, o fato de que geralmente nos hospitais os protocolos clínicos são definidos a partir do medicamento de referência, portanto, há uma probabilidade grande de erros de medicação ocorrerem devido às diferenças apontadas na estabilidade em uso do medicamento genérico *versus* referência.



Em contrapartida, do ponto de vista legal, pode-se certamente afirmar que o medicamento objeto do pleito em questão não é intercambiável com o medicamento de referência Alkeran[®], visto não cumprir com os mesmos requisitos de qualidade e de segurança que este último. A segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico não pode ser garantida nessa situação, conforme depreende-se da definição de produto farmacêutico intercambiável (*XXIII - Produto Farmacêutico Intercambiável - equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e **segurança.***) e de medicamento genérico (*XXI - Medicamento Genérico - medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este **intercambiável**, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, **segurança e qualidade**, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI.*) estabelecidos no art. 3º da Lei N°6.360/76.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento cloridrato de melfalana no Diário Oficial de União n° 150 em 06/08/2018, através da Resolução-RE n° 2.092 de 02/08/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei n°. 6.360/1976, Decreto n°. 8.077/2013, Lei n°. 9.787/1999, Resolução RDC n°. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa Actavis Farmacêutica Ltda. solicitou registro do produto Cloridrato de Metilfenidato, comprimido revestido de liberação prolongada, 18 mg, 36 mg e 54 mg na vigência da RDC 60/2014.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém 18 mg, 36 mg ou 54 mg de cloridrato de metilfenidato. Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, citrato de trietila, talco, acetona, álcool isopropílico, água purificada, ácido fumárico, Opadry Yellow II 85F220137 (para 18 mg), Opadry White II 85F48105 (para 36mg), Opadry Red II 85F15266 (para 54 mg), tinta de impressão Opacode (esmalte shellac, álcool isopropílico, óxido de ferro preto, álcool n-butílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio).

Apresentações solicitadas:

- ✓ 18 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30;
- ✓ 36 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30;
- ✓ 54 MG COM REV LIB PROL CT FR PLAS OPC X 30.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Cloridrato de Metilfenidato não foi concedido pelos seguintes principais motivos:

- Os Certificados de Registro do medicamento cloridrato de metilfenidato, comprimido revestido, nas concentrações de 18 mg, 36 mg e 54 mg enviados não cumprem o art. 18, §1º, da Lei nº 6.360/1976. Na petição inicial, a empresa apresentou certificados de registro, emitidos pela autoridade sanitária da Islândia, porém a origem do produto é a Bulgária. Portanto, deve haver a comprovação de que o produto é comercializado nesse país. Além disso, nos certificados enviados, há a informação de que o produto não está disponível atualmente no mercado da Islândia. O §1º do art. 18 da referida lei deixa claro que o



medicamento deve ser comercializado. Tendo em vista que o produto não está atualmente no mercado da Islândia, conclui-se que o medicamento não está sendo comercializado.

- Em relação à estabilidade do IFA, foram submetidos os estudos de estabilidade acelerado (40°C/75%UR) e de longa duração (25°C/60%UR) para 07 lotes do fármaco, entretanto, tais estudos não foram aceitos, pois descumprem a RDC nº 45/2012. Os ensaios de teor e substâncias relacionadas violam o art. 10 da referida RDC. Conforme a descrição dos métodos utilizados nos estudos de estabilidade, informados na seção 3.2.S.7.3, os métodos de teor (USP 33 e Ph. Eur.) conduzidos foram titulação, contudo, sabe-se que tal técnica não é específica por natureza. Portanto, não será capaz de verificar as alterações durante a avaliação da estabilidade do fármaco.
- Apesar de o método para a quantificação das impurezas utilizar a técnica de HPLC-UV, esta não supre a falha da utilização de um método não indicativo de estabilidade para o teor no estudo de estabilidade, pois a técnica de HPLC-UV não é um método altamente específico e impurezas que não possuem grupos cromóforos podem não ser identificadas por essa técnica, mascarando, por conseguinte, o teste de teor.
- Apesar de a empresa ter apresentado o estudo de degradação forçada para o método de substâncias relacionadas, este foi considerado insuficiente para a garantia de que o método é indicativo de estabilidade, pois não foi enviado o resultado do efeito da umidade sobre o fármaco, tampouco justificativa para sua ausência.
- Além disso, durante a análise do estudo de degradação, observou-se que a avaliação da pureza de pico do fármaco, para comprovar que não há coeluição, foi limitada, pois a empresa somente avaliou a razão dos sinais adquiridos em dois comprimentos de onda muito próximos (210 e 220 nm). É possível a avaliação da pureza de pico dessa forma quando são utilizados vários comprimentos de onda e essa avaliação é mais utilizada quando as impurezas são bem conhecidas, devida à sua limitação. Não obstante a isso, a empresa ao avaliar a pureza de pico não abarcou a totalidade do pico, aferindo a pureza somente entre os tempos 20,4 e 21,5 minutos, enquanto que o pico do fármaco possui uma extensão de 20,0 a 24,0 minutos, aproximadamente, conforme verificado nos cromatogramas enviados.
- Além disso, os resultados reportados nos estudos de estabilidade descumprem o art. 200 da RDC nº 17/2010. A empresa não apresentou o limite de quantificação para as impurezas A e B, no relatório de validação de substâncias relacionada. Porém, ao serem analisados os resultados de estabilidade, verificou-se que foram obtidos vários resultados entre 0,06% e 0,19%, valores que não foram abarcados durante a validação do método. Dessa maneira, os resultados para as impurezas A e B e para impurezas totais foram considerados inconsistentes.
- No estudo de estabilidade de longa duração de alguns lotes não foram realizados os ensaios de doseamento do IFA (teor) e quantificação de produtos de degradação (substâncias relacionadas) nos tempos 3, 6, 9 e 18 meses, descumprindo claramente a determinação da RDC 45/2012.
- Não foi apresentada justificativa para ausência dos ensaios de limites microbianos nos estudos de estabilidade, com o racional e os dados, que permitissem não conduzir esse teste durante a estabilidade e não foi enviada justificativa para ausência de métodos estatístico para análise da estabilidade do fármaco.



- Não foi apresentado o estudo de fotoestabilidade confirmatório, sendo desobedecidos o art. 41 e o art. 46 da RDC nº 45/2012. Durante o estudo de degradação, a empresa avaliou o efeito da luz no fármaco. Contudo, o estudo confirmatório não foi conduzido.
- Em relação do produto acabado, não é possível garantir que os métodos utilizados são indicativos de estabilidade, descumprindo o art. 304, inciso II, da RDC nº 17/2010. Isso porque durante a realização do estudo de degradação forçada pela empresa fabricante do medicamento, a empresa não apresentou dados de perfil de degradação do placebo e do insumo farmacêutico ativo, conforme determina o art. 4º, inciso II, da RDC nº 53/2015. A empresa informa que as amostras dos excipientes e do IFA foram utilizadas para identificação dos picos associados ao cloridrato de metilfenidato. Contudo somente as amostras do produto terminado foram utilizadas. É necessário que a empresa submeta o placebo e o IFA às condições de degradação forçada, a fim de avaliar as possíveis rotas de degradação, determinando a origem dos produtos de degradação.
- A empresa não apresentou os resultados obtidos para as condições de degradação forçada de umidade e íons metálicos, tampouco encaminhou justificativa para ausência desses ensaios, transgredindo o art. 5º, incisos II e IV, e seu parágrafo único, da RDC nº 53/2015.
- O estudo de degradação forçada não atendeu ao art. 6º, §1º e §2º, da RDC nº 53/2015. Verificou-se que, para as condições ácida, térmica e fotolítica, a degradação não alcançou 10% (degradação de 4,6 e 6,1% para a condição ácida; degradação de 6,6% para a condição térmica; e degradação de 1,0 e 8,5% para a condição fotolítica). Apesar disso, a empresa não apresentou discussão técnica para não ter testado condições mais agressivas para obtenção de maior percentual de degradação. Por fim, observou-se que para as condições alcalina e fotolítica a degradação foi diferente para as concentrações de 18 mg e 54 mg (degradação de 13,15% para a concentração de 18 mg e de 26,79% para a concentração de 54 mg na condição alcalina; e degradação de 8,53% para a concentração de 18 mg e de 1,01% para a concentração de 54 mg na condição fotolítica). Assim, não é razoável concluir que os métodos de teor e de substâncias relacionadas são indicativos de estabilidade.
- Em relação à equivalência farmacêutica, o estudo para a concentração de 54 mg viola o art. 3º, inciso III, da RDC nº 31/2010, pois conduziu o Estudo de Equivalência Farmacêutica, com amostra do medicamento teste fora do prazo de validade.
- Em relação ao ensaio de dissolução, o art. 14, §1º, da RDC nº 31/2010 foi transgredido, pois a monografia farmacopeica indicada pela empresa possuía, na época da realização dos ensaios, quatro testes diferentes de dissolução. Entretanto, o Centro somente apresentou dados comparativos com o teste 1, descrito na USP. Assim, como não foi investigada a adequabilidade dos outros ensaios de dissolução descritos na monografia do produto na USP, antes da aplicação do teste desenvolvido pelo Patrocinador no Estudo de Equivalência Farmacêutica, a RDC nº 31/2010 não foi cumprida.
- Em relação ao controle de qualidade do produto terminado pela empresa importadora, não foi apresentada a validação parcial do método de identificação por infravermelho, descumprindo a RDC nº 60/2014, em seu art. 22. § 10. Conforme documentação, o ensaio de identificação por infravermelho é uma metodologia interna, e de acordo com o item 1.7. da RE nº 899/2003 e a categoria do ensaio de identificação por infravermelho, devido a sua finalidade (*item 1.10 e Tabela 1 da RE nº 899/2003*), a empresa importadora deveria ter apresentado a validação do método com o parâmetro especificidade. Para corroborar, a empresa fabricante do medicamento, apresentou a validação do método de identificação por infravermelho.



Ante o exposto, os aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica foram reprovados e, por isso, não foi realizada a avaliação dos dados de segurança e eficácia.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento Cloridrato de Metilfenidato no Diário Oficial de União nº 59 em 27/03/2017, através da Resolução-RE nº 811 de 24/03/2017.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0728021/17-1, de 26/04/2017, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008. Caso a decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa altere o conteúdo deste PPAM, o mesmo será revisado.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais registradas

A empresa Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. solicitou registro do produto cloridrato de moxifloxacino solução oftálmica 5 mg/mL na vigência da RDC 16/2007.

Cada mL contém 5,45 mg de cloridrato de moxifloxacino, equivalente a 5 mg de moxifloxacino. Excipientes: ácido bórico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis.

Apresentações solicitadas: 1 frasco goteador com 5 mL.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento cloridrato de moxifloxacino não foi concedido resumidamente pelos seguintes motivos:

- A empresa fabricante do IFA não demonstrou confiabilidade em seus dados tendo em vista que, os valores de limite de quantificação estão diferentes dos valores apresentados na validação dos métodos de solventes residuais, além disso, a empresa também não apresentou o teste de controle de qualidade microbiológico, sendo este teste obrigatório, pois o IFA em questão é componente de um produto estéril;
- A empresa fabricante do medicamento, não demonstra a especificidade do método para o teste de teor no controle de qualidade do IFA. Além disso, no teste de substâncias relacionadas, demonstrou precisão do método em apenas três determinações, e não em seis;
- A empresa não apresentou os resultados dos testes de integridade dos filtros utilizados na produção dos três lotes do medicamento;
- A empresa fabricante do medicamento, não utilizou a versão atualizada dos compêndios oficiais no controle de qualidade do medicamento. Ademais, a empresa não apresentou esclarecimentos relativos aos limites de % DPR (desvio padrão relativo) e % de recuperação dos parâmetros precisão e exatidão solicitados quanto à validação do método de quantificação de impureza. Dessa forma, não foi possível aprovar o método de controle de qualidade desenvolvido pela empresa para o medicamento;



- O moxifloxacino é um antimicrobiano sujeito a controle conforme RDC 20/2011, entretanto a empresa não colocou a restrição de prescrição nas embalagens secundárias e na bula.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento cloridrato de moxifloxacino no Diário Oficial de União nº 238 em 14/12/2015, através da Resolução-RE nº 3.445 de 11/12/2015.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, entre outras normativas relacionadas.

A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – REPROVAÇÃO

1. Sumário das características do medicamento

Categoria: Genérico

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações comerciais solicitadas

A empresa EMS S/A solicitou registro do produto cloridrato de saxagliptina, comprimido revestido, 2,5 e 5 mg, na vigência da RDC nº 60/2014.

Cada comprimido revestido contém 2,790 mg de cloridrato de saxagliptina, equivalente a 2,500 mg de saxagliptina base. Excipientes: celulose microcristalina, manitol, copovidona, povidona, ácido cítrico, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, ácido clorídrico, água purificada, hipromelose, hiprolose, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido contém 5,580 mg de cloridrato de saxagliptina, equivalente a 5,000 mg de saxagliptina base. Excipientes: celulose microcristalina, manitol, copovidona, povidona, ácido cítrico, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho, ácido clorídrico, água purificada, hipromelose, hiprolose, talco e dióxido de titânio.

Apresentações solicitadas:

- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 7
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 14
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 28
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 100 (EMB FRAC)
- ✓ 2,5 MG COM REV CT BL AL AL X 200(*)
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 7
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 14
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 28
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 60
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 100 (EMB FRAC)
- ✓ 5 MG COM REV CT BL AL AL X 200(*)

(*) DESTINAÇÃO HOSPITALAR



2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento cloridrato de saxagliptina não foi concedido pelos seguintes motivos principais:

Motivo 1

A estereoquímica da molécula do IFA declarada não está de acordo com a rota sintética adotada. Verificou-se a validação de um método de detecção quiral de impurezas. Esse método possui limites de detecção e quantificação adequados para a análise. Esse método não é empregado no controle de qualidade do IFA.

O documento enviado em resposta à notificação de exigência não apresenta dados completos de validação segundo a norma nacional vigente. O método de análise de substâncias relacionadas não é seletivo. Não foram avaliados dados de linearidade, exatidão, precisão e robustez, por exemplo, conforme solicitado pela norma de validação atualmente vigente e, também, pela norma vigente na data do protocolo do pedido de registro de medicamento.

Segundo o Item 1.7 do Anexo único RE nº 899/2003 que dita que, no caso de metodologia analítica não descrita em farmacopeias ou formulários oficiais, devidamente reconhecidos pela ANVISA, a metodologia será considerada validada, desde que sejam avaliados os parâmetros Especificidade e Seletividade, Linearidade, Intervalo, Precisão, Limite de detecção (sensibilidade), Limite de quantificação, Exatidão e Robustez, observado as particularidades da categoria de cada teste.

A ausência da análise dos parâmetros acima descritos leva ao descumprimento da norma nacional em relação a validação de métodos analíticos.

Segundo o Art. 7 da RDC nº 204/2005, Art. 7º Quando formulada exigência, o notificado poderá:

I - cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA; II - solicitar prorrogação de prazo para seu cumprimento; (revogado pela RDC nº 23, de 05 de junho de 2015), III - apresentar justificativa pela não apresentação do que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA, à vista de eventual inexatidão da avaliação desta; IV - solicitar o arquivamento temporário do processo. (revogado pela RDC nº 23, de 05 de junho de 2015)

Dessa forma, por não ter apresentado justificativa tecnicamente fundamentada para a não apresentação do que foi solicitado, e, também, não ter demonstrado que o método está validado para o que se propõe e apoiado no Art. 11 da mesma RDC nº 204/2005, que dita que o não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento. Conclui-se pelo indeferimento da petição em análise.

Motivo 2

De acordo com cálculos realizados a partir dos lotes de desenvolvimento, o processo produtivo empregado acarreta um excesso na quantidade de ativo, sob justificativa de perdas no processo de revestimento.

A característica do processo produtivo e a perda no processo de revestimento, obriga um controle estrito do processo produtivo. Entende-se como crucial a quantificação e a definição de um 'enpoint' do processo de revestimento, o que se torna ainda mais crítico dado o pequeno percentual de ativo presente nos comprimidos.



Os controles em processo adotados pela empresa fabricante do medicamento se basearam nas faixas presentes na farmacopeia brasileira, capítulo 5.1.1., para verificação dos processos de revestimento, “capa e pré-capa”. As faixas determinadas no compendio nacional e adotadas como controle em processo pela empresa, são primariamente destinadas ao controle de formas farmacêuticas sólidas na forma de produto acabado e não deveriam ter sido base para a determinação das faixas de aceitação dos controles em processos relativos ao revestimento do produto.

Analisando as variações de peso aceitáveis para os comprimidos de cloridrato de saxagliptina doses de 2,5 e 5,0 mg, presentes na resposta à notificação de exigência, pode-se verificar que as faixas de peso para o comprimido, estão boa parte contidas dentro da especificação do núcleo, situação inusitada onde o comprimido não revestido (núcleo) pode apresentar peso acima do valor alvo de revestimento do comprimido revestido. A empresa também não define um valor alvo de revestimento baseado no ganho de peso a partir do peso médio obtido no processo de compressão.

Foi solicitado a empresa que alterasse a instrução de fabricação, etapa de revestimento, tendo como base a quantidade de revestimentos empregada nos lotes pilotos até a conclusão da validação do processo, que deveria ser realizada nos primeiros lotes comerciais, conforme descrito no processo. Esta solicitação teve como objetivo aumentar o controle sobre a quantidade de ativo adicionado aos núcleos dos comprimidos. A Empresa respondeu que empregou os limites definido na farmacopeia brasileira, mas adota controles mais restritos. Dessa forma, a resposta da empresa não atendeu ao solicitado por esta agência, ou seja, não alterou a instrução de produção da etapa de revestimento. Ainda, as informações enviadas pouco adicionaram e não sanaram a preocupação desta agência de que fosse adotado um processo robusto de produção onde seja controlada a quantidade adicionada de ativo de forma exata pela empresa.

Como já citado, a especificação farmacopeica para variação de peso não se adequa ao caso em questão, as variações são demasiadas permissivas para o controle do processo sugerido.

A empresa poderia ter adotado uma estratégia de monitoramento de processo que considerasse os pesos médios obtidos na etapa de compressão e procedesse ao monitoramento do ganho de peso dos comprimidos até o ganho de peso alvo baseado na quantidade de ativo. Então, a partir da definição dos ganhos de peso sobre os núcleos deveriam ser consideradas faixas de aceitação minimamente aceitáveis a serem validadas.

O Parágrafo único do Art. 472 da RDC nº 17/2010 cita que o controle em processo abrange testes realizados durante a produção de cada lote de acordo com especificações e métodos estabelecidos na fase de desenvolvimento, com o objetivo de monitorar o processo continuamente. Do exposto acerca das especificações adotadas nos controles em processos da etapa de revestimento com ativo, conclui-se que houve falhas nas definições desses fatores que resultam em possíveis perdas de controle da quantidade de ativo adicionada ao comprimido.

Segundo o Art. 7 da RDC nº 204/2005, Art. 7º Quando formulada exigência, o notificado poderá: I - cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA; II - solicitar prorrogação de prazo para seu cumprimento; (revogado pela RDC nº 23, de 05 de junho de 2015), III - apresentar justificativa pela não apresentação do que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA, à vista de eventual inexatidão da avaliação desta; IV - solicitar o arquivamento temporário do processo. (revogado pela RDC nº 23, de 05 de junho de 2015).

Dessa forma, por não ter apresentado justificativa tecnicamente fundamentada para a não apresentação do que foi solicitado, e portanto, não ter demonstrado que o processo produtivo é controlado de forma a garantir a qualidade alvo do produto necessária à sua eficácia terapêutica intra-



e inter-lotes e apoiado no Art. 11 da mesma RDC nº 204/2005, que dita que o não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento. Conclui-se pelo indeferimento da petição em análise.

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto.

3. Publicação da Decisão

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) indeferiu a solicitação de registro para o medicamento cloridrato de saxagliptina no Diário Oficial de União nº 160 em 20/08/2018, através da Resolução-RE nº 2.219 de 16/08/2018.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 60/2014, entre outras normativas relacionadas.

A empresa poderá submeter Recurso Administrativo face ao indeferimento. Caso a decisão seja alterada ao final, o PPAM será revisado.

ANEXO D – PPAM de reprovação de medicamentos similares avaliados antes a vigência da RDC 53/2015



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento similar
REPROVADO Novidat (cloridrato de venlafaxina) cápsula dura de liberação prolongada**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Novidat é o nome comercial do medicamento que contém a substância ativa cloridrato de venlafaxina.

Foi solicitado registro para cápsulas duras de liberação prolongada contendo 37,5 mg, 75 mg e 150 mg de venlafaxina.

1.2. Informações gerais do medicamento

A venlafaxina e a O-desmetilvenlafaxina (ODV), seu metabólito ativo, são inibidores potentes da recaptação neuronal de serotonina e norepinefrina e inibidores fracos da recaptação da dopamina.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Novidat (cloridrato de venlafaxina) cápsula dura de liberação prolongada destina-se a ser utilizado para tratamento da depressão, incluindo depressão com ansiedade associada, prevenção de recaída e recorrência da depressão, tratamento de ansiedade ou transtorno de ansiedade generalizada (TAG), incluindo tratamento em longo prazo, tratamento do transtorno de ansiedade social (TAS), também conhecido como fobia social e tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia, conforme definido no DSM-IV.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa protocolou o cumprimento das exigências fora do prazo estabelecido pela RDC nº 204/2005, o que acarretou o indeferimento do pleito, conforme estabelecido nesta resolução:

Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Novidat (cloridrato de venlafaxina) cápsula dura de liberação prolongada.



A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 16/2007, RDC nº 204/2005 entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Novidat (cloridrato de venlafaxina) cápsula dura de liberação prolongada, peticionado pela empresa Diffucap - Chemobrás Química e Farmacêutica Ltda, foi publicado na RE nº 2497, de 03/09/2015, no Diário Oficial da União nº 171, em 08/09/2015. Face ao indeferimento, a empresa protocolou Recurso Administrativo, expediente nº 0843201/15-5, de 22/09/2015, o qual aguardará deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos do que prevê a Resolução-RDC nº 25/2008.



Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED

Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento similar
REPROVADO Puraxan (levotiroxina sódica) comprimido

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Puraxan é o nome comercial proposto para o medicamento que contém a substância ativa levotiroxina sódica.

Foi solicitado registro para apresentações comerciais em cartuchos com 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 100 e 200 comprimidos contendo 88 mcg, 112 mcg ou 200 mcg de substância ativa, em blíster alumínio/plástico opaco.

1.2. Informações gerais do medicamento

Levotiroxina sódica, a substância ativa deste medicamento similar, é um hormônio normalmente fabricado pelo organismo pela glândula tireoide.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Este medicamento é destinado à terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda); supressão do TSH hipofisário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bóciós eutireoidianos e ao diagnóstico nos testes de supressão, auxiliando no diagnóstico da suspeita de hipertireoidismo leve ou de glândula tireoide autônoma.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

Não foi comprovada a pureza do pico cromatográfico na validação parcial da metodologia para determinação de Impurezas Orgânicas na matéria-prima Levotiroxina sódica, uma vez que os gráficos de pureza de pico indicam uma possível coeluição de uma impureza com o pico do ativo, não tendo sido cumprido o disposto no item 2.1.3 do anexo da RE n° 899/2003.

A empresa não realizou etapas do processo produtivo adequadamente e não avaliou a uniformidade da mistura.

A bioisenção das menores concentrações (88 mcg e 112 mcg) não foi aprovada, uma vez que a empresa não realizou a comparação dos perfis de dissolução com o biolote, em desacordo com o disposto no artigo 17 da RDC n° 31/2010.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Puraxan (levotiroxina sódica) comprimido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 17/2007, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Puraxan (levotiroxina sódica) comprimido, petitionado pela empresa EMS Sigma Pharma Ltda, foi publicado na RE nº 2.092, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0700318/15-8, de 07/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento similar
REPROVADO Paclitaxel Fresenius solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Paclitaxel é o nome da substância ativa do medicamento similar Paclitaxel Fresenius solução injetável.

1.2. Informações gerais do medicamento

Paclitaxel é um agente antitumoral.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Paclitaxel Fresenius solução injetável destina-se a ser utilizado no tratamento de carcinoma (tumor maligno) de ovário, câncer de mama, câncer de não-pequenas células de pulmão e Sarcoma de Kaposi.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa não peticionou o assunto “Aditamento – adequação à medicamento clone”, nos termos do art. 23 da Resolução-RDC nº 31, de 29 de maio de 2014, que dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências:

Art. 23. Para fins de análise de solicitação de registro de medicamentos genéricos e similares já protocolada nos termos da Instrução Normativa IN nº 6, de 23 de dezembro de 2008, pendente de análise técnica, as empresas deverão peticionar eletronicamente junto à Anvisa o assunto Aditamento - adequação à medicamento clone, no prazo de 90 (noventa) dias a partir da data de publicação desta Resolução, e apresentar a seguinte documentação, sob pena de indeferimento do registro:

I - declaração de vínculo ao processo matriz, conforme Anexo I;

II - formulários de petição FP1 e FP2, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa;

III - dizeres legais que serão inseridos na bula do medicamento;

IV - layout de embalagem; e

V - nome de medicamento e complemento diferencial, quando aplicável à categoria do medicamento. (GRIFO NOSSO)



3. Conclusão

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 31/2014, entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Paclitaxel Fresenius solução injetável, petitionado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda, foi publicado na RE nº 2.403, de 21/08/2015, no Diário Oficial da União em 24/08/2015. A empresa não protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento similar
REPROVADO Sinresor (ácido zoledrônico monoidratado) pó para solução injetável**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Sinresor é o nome comercial proposto para o medicamento que contém a substância ativa ácido zoledrônico monoidratado.

Foi solicitado registro para apresentação comercial em cartucho com frasco de vidro transparente com 4 mg de pó para solução injetável e diluente.

1.2. Informações gerais do medicamento

Ácido zoledrônico monoidratado, a substância ativa deste medicamento similar, é um inibidor da reabsorção óssea.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Sinresor (ácido zoledrônico monoidratado) pó para solução injetável destina-se ao tratamento de metástase óssea e para redução da quantidade de cálcio no sangue de pacientes com hipercalemia induzida por tumor (HIT). Também é indicado para a prevenção de eventos relacionados ao esqueleto, como fraturas de ordem patológica, compressão medular, radioterapia e cirurgia ortopédica ou hipercalemia induzida por tumor, em pacientes com câncer metastático ósseo.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

A empresa não cumpriu a exigência dentro do prazo prorrogado concedido.

Na véspera de finalizar o prazo, a empresa solicitou o arquivamento temporário do processo. No entanto, a possibilidade de arquivar temporariamente processos estava suspensa desde a publicação da RDC nº 7, de 28 de fevereiro de 2014.

O cumprimento da exigência foi protocolado posteriormente ao prazo prorrogado concedido, contrariando o previsto na RDC nº 204, de 6 de julho de 2005.

3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Sinresor (ácido zoledrônico monoidratado) pó para solução injetável.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 17/2007, entre outras normativas relacionadas.



4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Sinresor (ácido zoledrônico monoidratado) pó para solução injetável, petitionado pela empresa Laboratórios Bagó do Brasil S.A., foi publicado na RE nº 2.093, de 24/07/2015, no Diário Oficial da União nº 141, em 27/07/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0699092/15-4, de 07/08/2015, o qual encontra-se aguardando análise.



**Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA
Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos – SUMED**

**Bases técnicas e científicas da conclusão da análise do registro do medicamento similar
REPROVADO Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido**

1. Sumário das características do medicamento

1.1. Nome do medicamento e apresentações comerciais propostas

Cloridrato de ondansetrona é o nome da substância ativa do medicamento similar Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido.

O registro foi solicitado para comprimidos revestidos contendo 4 ou 8 mg de ondansetrona.

1.2. Informações gerais do medicamento

Cloridrato de ondansetrona, a substância ativa deste medicamento similar, é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores de 5-HT₃.

1.3. Indicações terapêuticas propostas

Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido destina-se ao controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e radioterapia, em adultos e crianças a partir de 2 anos de idade. Também é indicado para prevenção de náuseas e vômitos do período pós-operatório, em adultos.

2. Motivos da não aprovação do registro do medicamento

O registro do medicamento Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido não foi concedido, pois não foi possível estabelecer o prazo de validade do produto conforme estabelecido no artigo 305 da RDC nº 17/2010, pelos seguintes motivos:

- Os estudos de estabilidade dos medicamentos não atendem ao disposto no item 2.9 da RE 1/2005, uma vez que o monitoramento de produtos de degradação não foi realizado. O método de teor não se mostrou adequado para esta quantificação.
- Não foi avaliada a interconversão de formas polimórficas durante o prazo de validade proposto. Assim, não se pode dizer que a biodisponibilidade do produto não sofre alterações significativas durante o prazo de validade proposto, que possam comprometer a sua eficácia.



3. Conclusão

Diante da análise técnica realizada nos documentos apresentados e tendo em vista os elementos descumpridos, não foi possível concluir pela garantia da qualidade, segurança e eficácia para o pedido de registro do produto Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido.

A documentação apresentada não atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 17/2007, RDC nº 17/2010 e RE nº 01/2005 entre outras normativas relacionadas.

4. Publicação da Decisão

O indeferimento do registro do medicamento Cloridrato de ondansetrona Cimed comprimido revestido, petitionado pela empresa Cimed Indústria de Medicamentos Ltda, foi publicado na RE nº 2.843, de 13/10/2015, no Diário Oficial da União nº 195, em 13/10/2015. A empresa protocolou recurso administrativo contra a decisão da Anvisa, conforme expediente nº 0944926/15-4, de 23/10/2015, o qual encontra-se aguardando análise.