

VOTO Nº 134/2025/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.914639/2025-81
Expediente nº 0797045/25-2

Analisa a solicitação de autorização excepcional formulada pela empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda para importação do medicamento acetato de terlipressina, registrado como medicamento genérico sob os números 1935700050014 e 1935700050022, nas apresentações de pó liofilizado para solução injetável, em condição em desacordo com o registro vigente.

Considerando i) a importância clínica do produto; ii) o provável risco de desabastecimento do mercado com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento; iii) a existência de CBPF aprovado para a nova planta fabril e o iv) prazo de análise estimado para as petições de pós-registro elencadas, manifesto-me de maneira favorável à importação excepcional de apenas dois lotes, contendo 26.000 frascos cada, do medicamento em questão em condição

divergente do registro no que se refere às alterações de pós-registro anteriormente mencionadas.

VOTO: PARCIAL

PROVIMENTO do pedido de excepcionalidade apresentado pela empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda., **autorizando a importação excepcional de dois lotes, contendo 26.000 unidades cada, do medicamento acetato de terlipressina, registrado como medicamento genérico sob os números 1935700050014 e 1935700050022, nas apresentações de pó liofilizado para solução injetável, em condição que diverge do registro vigente no que se refere às alterações de pós-registro mencionadas neste voto.** As importações deverão ser realizadas **até dezembro de 2025.**

Área responsável: GGMED/DIRE2

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de solicitação de autorização excepcional formulada pela empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda para importação do

medicamento acetato de terlipressina, registrado como medicamento genérico sob os números 1935700050014 e 1935700050022, nas apresentações de pó liofilizado para solução injetável, em condição em desacordo com o registro vigente.

O pedido de importação excepcional baseia-se na alegação de risco iminente de desabastecimento decorrente do encerramento das atividades da planta fabricante do IFA originalmente aprovada no registro do medicamento (Hybio Pharmaceutical Co., Ltd, localizada em Shenzhen, China).

Diante dessa situação, a empresa propôs a substituição do local de fabricação do insumo para a unidade Hybio Pharmaceutical (Wuhan) Co., Ltd, também situada na China e pertencente ao mesmo grupo econômico da fabricante anterior, para a qual, inclusive já existe CBPF aprovado.

O novo local de fabricação possui rota de síntese diferente da anteriormente aprovada, o que resulta em alterações no perfil de impurezas, nas especificações de qualidade, na metodologia analítica e nos cuidados de conservação do medicamento, que passaria da condição de armazenagem sob refrigeração (2°C a 8°C) para armazenagem em temperatura ambiente (15°C a 30°C). A empresa propõe, ainda, a alteração do excipiente do produto, a fim de harmonizá-lo com a composição do atual medicamento de referência Glypressin.

Em função dessas mudanças de pós-registro, a empresa protocolizou na Anvisa os seguintes pedidos regulatórios:

- I - Inclusão de novo DIFA sem CADIFA (expediente nº 0140503/25-9), atualmente priorizado e aguardando análise técnica;
- II - Solicitação de priorização por risco de desabastecimento (expediente nº 0146405/25-1), anuída;
- III - Mudança maior de excipientes (expediente nº 0167826/25-4);
- IV - Mudança dos cuidados de conservação (expediente nº 0167832/25-9);
- V - Solicitação de CADIFA associada (expediente nº 0090306/25-2), em triagem;

VI - Certificação de BPF do novo fabricante do IFA (expediente nº 1173834/24-9), deferida em 11/04/2025, conforme Resolução RE nº 1.438/2025.

Adicionalmente, consta que a Volpharma protocolou aditamentos com pedido de aprovação condicional para os principais pedidos supracitados, com fundamento na RDC nº 219/2018.

Assim, o pedido de importação excepcional ora em avaliação inclui a previsão de importação de cinco lotes de 26.000 frascos do medicamento com as alterações de pós-registro mencionadas - com entregas programadas entre junho/2025 e março/2026 -, a fim de atender, conforme descrito pela requerente, a contratos vigentes com diversos hospitais universitários e unidades públicas de saúde listados no ofício.

Consultadas as áreas técnicas afetas ao tema, nos termos da Nota Técnica 76 (SEI nº 3562540), a Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED/GIMED/GGFIS/ANVISA) informou que, cconforme já elucidado por meio do **PARECER Nº 4/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, 3460748, elaborado em 10/04/2025, a CDMED concluiu que: "Considera-se que é PROVÁVEL o risco de desabastecimento de mercado, com ALTO RISCO DE IMPACTO PRA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Acetato de Terlipressina do laboratório VOLPHARMA DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS HOSPITALARES E FARMACÊUTICOS LTDA."**

Por sua vez, nos termos do Despacho nº 613/2025, essa Segunda Diretoria solicitou que a GGMED se manifestasse quanto aos seguintes pontos:

- a) Estimativa de prazo de conclusão de análise das petições relacionadas ainda pendentes;
- b) Avaliação do risco estimado pela GQMED e pela COIFA sobre a concessão da excepcionalidade, considerando a mudança da rota de síntese e os impactos no perfil de qualidade do medicamento

Por meio da Nota Técnica 12 da GQMED/GGMED (3575465), a área técnica destacou que tais alterações, embora

isoladamente possam, em alguns casos, ser tratadas por meio de mecanismos regulatórios simplificados, quando consideradas em conjunto, configuram um cenário de complexa reformulação técnico-regulatória do produto. Foram pontuados os principais impactos potenciais observados decorrentes dessas alterações:

- *Impactos na segurança: A alteração da rota de síntese do insumo farmacêutico ativo implicou em modificação no perfil de impurezas, com surgimento de novas impurezas e/ou aumento da concentração de impurezas anteriormente identificadas, o que demandou a realização de estudos de qualificação toxicológica, em consonância com guias ICH e regulamentação nacional. Tais estudos são diretamente relacionados à avaliação de segurança do medicamento, sendo, portanto, impeditivos à concessão de aprovação condicional, conforme previsto no art. 4º, inciso VI da RDC nº 219/2018.*
- *Impactos na estabilidade e conservação: A mudança de cuidados de conservação impacta diretamente a validade e segurança do uso do medicamento, sendo necessária a avaliação dos estudos de estabilidade na nova condição (temperatura ambiente), validados segundo normas vigentes. Tais estudos devem demonstrar que não há degradação, nem formação de impurezas tóxicas em novos limites.*
- *Impactos na eficácia e desempenho: A alteração de excipientes, ainda que com a intenção de harmonizar a formulação com a do medicamento de referência, pode afetar parâmetros de reconstituição, estabilidade da solução reconstituída, perfil de liberação e até biodisponibilidade. O impacto potencial depende do papel funcional do excipiente alterado e da robustez dos dados comparativos apresentados, sendo o impacto real estimado apenas mediante a realização da avaliação técnica em si.*
- *Impactos na reprodutibilidade do controle de qualidade: A mudança nas especificações e nos métodos analíticos aplicáveis ao IFA e ao produto acabado exige verificação da equivalência analítica e validação plena dos novos métodos propostos, o que demanda análise criteriosa por parte da área técnica para garantir a confiabilidade dos*

Concluiu a GQMED/GGMED que "em síntese, as alterações descritas, cumulativamente, apresentam **risco técnico moderado, especialmente quanto à segurança do produto**. Os impactos não são triviais e exigem análise técnica completa e estruturada, o que reforça a impossibilidade de aplicação do mecanismo de aprovação condicional neste caso, já prevista em norma". A área também informou que, considerando a complexidade técnica das alterações propostas e a necessidade de apresentação de documentos complementares por parte da empresa, conforme já requerido por meio do Ofício nº 0611608256, não se vislumbrava a possibilidade de aprovação antes de um prazo de 180 dias.

A Segunda Diretoria, ainda, oficiou a Volpharma, nos termos do Ofício 149 (3617464), para solicitar a indicação do **racional que justificasse a necessidade de importação excepcional de CINCO lotes de 26.000 frascos cada (entre junho/2025 e março/2026)**, considerando o consumo médio mensal informado pela empresa de 12.000 frascos do produto e considerando a análise já iniciada das petições de pós-registro relacionadas, bem como a apresentação de outros documentos considerados válidos para o subsídio da presente análise.

Em resposta, a empresa destacou que "Uma vez que até o momento não houve a definição sobre as petições pós registro e excepcionalidade de importação, a empresa informa que considerando a venda média de 12 mil frascos ao mês, e o aumento da demanda por hospitais, conforme explicado na reunião de 27 de maio com essa i. Diretoria, os lotes alvos de importação excepcional seriam utilizados para comercialização conforme descrito abaixo:"

1º lote	Set/Out 25
2º lote	Nov/Dez 25
3º lote	Jan/Fev 26
4º lote	Mar/Abr 26
5º lote	Mai/Jun 26

Reforçou a empresa que o lote disponível hoje suporta o abastecimento até o mês de agosto.

Além disso, a empresa aditou ao processo os registros de pregões sem a participação da empresa detentora do medicamento de referência, evidenciando o cenário de desabastecimento do produto.

É o breve relatório, passo à análise.

2. **Análise**

O acetato de terlipressina é um análogo sintético da vasopressina, classificado farmacologicamente como um vasoconstritor peptídico de ação prolongada, utilizado principalmente no manejo de complicações graves associadas à cirrose hepática e estados de choque, especialmente em casos de choque séptico refratário. Seu mecanismo de ação envolve a ativação dos receptores V1 localizados na musculatura lisa vascular, promovendo vasoconstrição esplâncnica e consequente aumento da pressão arterial média e a redução do fluxo portal. Clinicamente, a terlipressina é empregada no tratamento de hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes esofágicas, no controle de hipotensão refratária no choque séptico e na síndrome hepatorenal tipo 1, demonstrando impacto positivo na sobrevida em curto prazo quando utilizada precocemente. **Por sua eficácia e segurança relativa em relação a outros vasoconstritores, a terlipressina é considerada agente de primeira linha em diversos protocolos terapêuticos hepatológicos e de cuidados intensivos** (GARBUZENKO et al., 2020; ANGELONI et al., 2019; EVRARD et al., 2021).

Além de sua relevância clínica, a inexistência de outros medicamentos registrados no país (além do medicamento de referência Glypressin, para o qual não há indícios de comercialização) acentua o risco de dessassistência, conforme reiterado pela CDMED/GGFIS em sua Nota Técnica.

Cabe ressaltar que, embora as alterações pós-registro propostas sejam substanciais e impliquem riscos moderados, trata-se de um produto registrado no Brasil, cuja nova planta de IFA possui CBPF vigente, evidenciando conformidade com as Boas Práticas de Fabricação.

Ademais, as petições de pós-registro se encontram sob análise da GGMED, isto é, sob acompanhamento técnico e, caso se identifiquem inconsistências graves, poderão ser imediatamente adotadas as medidas cabíveis por essa Anvisa.

Alternativamente, a autorização para importação de produtos não regularizados - em caso de desabastecimento total do mercado nacional -, prevista no art. 4º da RDC nº 488/2021, configuraria risco ainda superior, por envolver a entrada de medicamentos sem avaliação prévia de segurança e eficácia por essa Agência.

Diante do exposto e visando assegurar a continuidade

da assistência farmacoterapêutica a pacientes críticos no SUS, entende-se como razoável e prudente a concessão da excepcionalidade ora solicitada, com a devida continuidade da análise técnica das petições de pós-registro relacionadas.

Contudo, à despeito do entendimento favorável à concessão da presente excepcionalidade, verifica-se a ausência de um racional que justifique as importações **no quantitativo solicitado pela requerente**.

Considerando o consumo mensal de 12.000 unidades e o prazo estimado de 180 dias para a avaliação das petições, informado pela GQMED/GGMED — o que levaria a uma decisão entre novembro e dezembro de 2025 — verifica-se que a aprovação da importação excepcional dos dois primeiros lotes (com 26.000 unidades cada) é suficiente para atender à demanda entre setembro e dezembro de 2025. Esse quantitativo cobre o consumo mensal previsto, acrescido de uma margem adicional de 4.000 frascos, em função do aumento de consumo alegado, até que as áreas técnicas concluam a avaliação das petições de pós-registro em questão.

Assim, considerando i) a importância clínica do produto; ii) o provável risco de desabastecimento do mercado com alto risco de impacto para a saúde pública pela indisponibilidade do medicamento; iii) a existência de CBPF aprovado para a nova planta fabril e o iv) prazo de análise estimado para as petições de pós-registro elencadas, manifesto-me de maneira favorável à importação excepcional de apenas dois lotes, contendo 26.000 frascos cada, do medicamento em questão em condição divergente do registro no que se refere às alterações de pós-registro anteriormente mencionadas.

3. **Voto**

Diante do exposto, voto pelo **PARCIAL PROVIMENTO** do pedido de excepcionalidade apresentado pela empresa Volpharma Distribuidora de Produtos Hospitalares e Farmacêuticos Ltda., **autorizando a importação excepcional de dois lotes, contendo 26.000 unidades cada, do medicamento acetato de terlipressina, registrado como medicamento genérico sob os números 1935700050014 e 1935700050022, nas apresentações de pó liofilizado para solução injetável, em condição que diverge do registro vigente no que se refere às alterações de pós-registro mencionadas neste voto.** Ressalto que as importações

deverão ser realizadas **até dezembro de 2025**.

Reforço, ainda, que a GQMED/GGMED deverá acompanhar o andamento da análise das petições de pós-registro relacionadas, comunicando a esta Segunda Diretoria qualquer intercorrência que possa resultar em atraso em relação ao prazo de avaliação previamente estimado.

Referências:

ANGELONI, S. et al. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. Gut, v. 68, n. 10, p. 1872-1880, 2019.

GARBUZENKO, D. V. et al. Current approaches to the management of portal hypertension in liver cirrhosis. World Journal of Gastroenterology, v. 26, n. 27, p. 3330-3347, 2020.

EVARD, B. et al. Terlipressin versus norepinephrine to treat hepatorenal syndrome—acute kidney injury: A randomized controlled trial. New England Journal of Medicine, v. 384, n. 9, p. 818-828, 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 13/06/2025, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **3625406** e o código CRC **B808A7B8**.

Referência: Processo nº
25351.914639/2025-81

SEI nº 3625406