

VOTO Nº 54/2022/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.929836/2021-71

Expediente nº **1341605/22-1**

Avalia pedido para utilização, em caráter excepcional, das apresentações do medicamento Longactil® (cloridrato de clorpromazina), canceladas em razão da necessidade de adequações administrativas do registro.

Requerente: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., CNPJ 44.734.671/0001-51

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação de solicitação apresentada pela empresa Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., CNPJ 44.734.671/0001-51, alusiva à utilização, em caráter excepcional, do medicamento similar Longactil® (cloridrato de clorpromazina), fabricados antes do cancelamento das respectivas apresentações do produto.

De acordo com a interessada, a renovação do registro do medicamento similar Longactil (cloridrato de clorpromazina), comprimido revestido nas concentrações 25 e 100 mg, foi publicada em **28/06/2021**. Concomitantemente, foram aprovadas alterações pós-registro para o produto e canceladas algumas apresentações, a fim de adequar o dossiê de registro do Longactil às informações constantes do dossiê do medicamento genérico, para fins de economia processual. Tal decisão, adotada pela própria Agência, foi comunicada à empresa por meio do Ofício Datavisa nº 418481211:

Informamos o deferimento das seguintes petições para o medicamento Longactil: Renovação de Registro de Medicamento (0831292/18-3), Inclusão de Novo Acondicionamento (Expediente:2452833/16-9), Atualização de Especificações e Métodos Analíticos (Expediente: 2158843/164), Alteração maior de excipiente (Expediente: 1229522/164), Alteração de local de fabricação do fármaco (Expediente: 1229506/16-01, Alteração de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento (Expediente: 1229490116-0), Inclusão de equipamento com diferente desenho e princípio de funcionamento (Expediente: 1219537/16-5) e Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento (Expediente: 2263350/21-2).

O deferimento se deu considerando exclusivamente a determinação do Voto nº 13/2018 — DIMON/ANVISA, de forma a tornar o produto Lonpactil comprimidos idênticos ao genérico Processo nº: 25351.658906/2017-1 S.

Além das mudanças pós-registro peticionadas em 2016, foi criada em 11/06/2021 petição de cancelamento de registro de apresentação a fim de cancelar as apresentações do Longactil comprimido que estavam divergentes das apresentações aprovadas para o Genérico. Serão criadas novas apresentações, conforme registro do genérico e solicitado na petição de inclusão de nova apresentação. (grifo nosso)

Segue descrição das novas apresentações registradas do Longactil e das apresentações canceladas:

| 1980 SIMILAR - INCLUSÃO DE NOVO CONDICIONAMENTO. 2452855/16-9 | 1988 SIMILAR - CANCELAMENTO DE REGISTRO DA APRESENTAÇÃO DO MEDICAMENTO 2263350/21-2 |
|--|--|
| 1.0298.0226.021-0 24 Meses 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 | 1.0298.0226.002-4 36 Meses 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 |
| 1.0298.0226.022-9 24 Meses 25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 | 1.0298.0226.003-2 36 Meses 25 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10 |
| 1.0298.0226.023-7 24 Meses 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 | 1.0298.0226.007-5 36 Meses 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20 |
| 1.0298.0226.024-5 24 Meses 100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 | 1.0298.0226.008-3 36 Meses 100 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10 |
| | 1.0298.0226.015-6 36 Meses 25 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS TRANS X 10 |
| | 1.0298.0226.016-4 36 Meses 25 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10 |
| | 1.0298.0226.017-2 36 Meses 100 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10 |

Isso posto, a empresa Cristália afirma que não obteve informação antecipada acerca da publicação do deferimento das novas apresentações, ocorridas em junho/2021, nem sobre os cancelamentos das apresentações existentes, só vindo a tomar conhecimento dessas decisões meio da publicação em Diário Oficial da União (DOU). Ressalta ainda que, em diversas situações de descontinuidade ou alteração de produtos, os regulamentos sanitários trazem previsão de prazo para transição ou adequação:

- [Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016](#), que dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências:

12. Mudanças Relacionadas ao Nome Do Medicamento, Cancelamento do Registro do Medicamento e Exclusão de Local de Fabricação do Fármaco, Local de Embalagem Primária, Local de Embalagem Secundária e/ou Local de Fabricação do Produto

b. cancelamento de registro da apresentação

Condições: Refere-se ao cancelamento do registro de uma ou mais apresentações do medicamento.

Tipo de peticionamento: Requer protocolo individual. **Deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação.**

(...)

Art. 7º As mudanças que requeiram aprovação prévia devem ser protocoladas e aguardar análise e manifestação favorável da Anvisa para serem implementadas.

§ 1º após a aprovação a empresa terá **até 180 (cento e oitenta) dias para implementação da modificação**, exceto quando houver manifestação contrária da Anvisa.

§ 2º Após a produção do primeiro lote com a mudança aprovada, não será permitida a produção de lotes em condição diferente.

- [RDC nº 102, de 24 de agosto de 2016](#), que dispõe sobre os procedimentos para a transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária,

transferência global de responsabilidade sobre ensaio clínico e atualização de dados cadastrais relativos ao funcionamento e certificação de empresas, em decorrência de operações societárias ou operações comerciais.

Art. 40 O estoque remanescente dos produtos acabados objetos da transferência de titularidade poderá ser regularmente importado ou comercializado pelo novo titular do registro, desde que tenha sido produzido antes da entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros.

Parágrafo único. As empresas terão um prazo máximo de **180 (cento e oitenta) dias**, após a entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros, para esgotamento de estoque remanescente dos produtos acabados.

Art. 41 Não serão permitidos o uso e o esgotamento de eventual estoque remanescente de embalagens com dizeres ou informações de rotulagem desatualizados para novos lotes produzidos após a entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros

- [RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009](#), que estabelece regras para a rotulagem de medicamentos.

Art. 75. Após qualquer alteração de rotulagem, relacionada à notificação de alteração de rotulagem, as empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos a partir da data da notificação, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

Art. 78. Caso seja identificada a necessidade de incluir alguma informação não prevista nesta Resolução nos rótulos de medicamentos, as empresas deverão peticionar uma alteração de rotulagem acompanhada de justificativa técnica.

§ 1º A inclusão de informações somente poderá ser implementada com a aprovação expressa da Anvisa, que será publicada em Diário Oficial da União (DOU).

§ 2º As empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para começarem a fabricar medicamentos com os novos rótulos a partir da aprovação da petição pela Anvisa, sendo este o tempo previsto para esgotamento de estoque.

A empresa alega que cumpriu com o estabelecido na [Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976](#), que 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, no que se aplica ao caso em discussão:

Art. 13 - Qualquer modificação de fórmula, alteração de elementos de composição ou de seus quantitativos, adição, subtração ou inovação introduzida na elaboração do produto, dependerá de autorização prévia e expressa do Ministério da Saúde e será desde logo averbada no registro.

(...)

Art. 19 - Será cancelado o registro de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, sempre que efetuada modificação não autorizada em sua fórmula, dosagem, condições de fabricação, indicação de aplicações e especificações anunciadas em bulas, rótulos ou publicidade.

Parágrafo único. Havendo necessidade de serem modificadas a composição, posologia ou as indicações terapêuticas de produto farmacêutico tecnicamente elaborado, a empresa solicitará a competente permissão ao Ministério da Saúde, instruindo o pedido conforme o previsto no regulamento desta Lei.

Ratifica que o cancelamento das apresentações não se deu por alterações na eficácia ou segurança do produto, situações em que, conforme previsto na [RDC nº 55, de 17 de março de 2005](#), devem ser adotadas medidas de mitigação, que incluem o recolhimento do produto.

Ademais, a empresa assevera que (I) não há previsibilidade legal para a não comercialização de apresentações comerciais canceladas por motivos de adequações regulatórias, mas somente para os casos de ausência de eficácia e segurança do

medicamento (o que não é o caso de Longactil); (II) há a previsibilidade de esgotamento de estoque para casos de cancelamento e registro simultâneo por transferência de titularidade em até 180 dias; e (III) a legislação para as modificações em rotulagem, em especial as não previstas, dão abertura também ao esgotamento de estoque principalmente para não haver ruptura no mercado enquanto as providências para a obtenção dos novos materiais de embalagem para a produção sejam implementadas.

Assim, **solicita avaliação para que, tendo em vista as especificidades em que ocorreram o cancelamento, a situação dos lotes do medicamento Longactil produzidos anteriormente à publicação do cancelamento das apresentações possa ser considerada regular, uma vez que não houve desvio de qualidade ou relatos de ausência de eficácia e segurança do Longactil, mas sim, adequação processual, sem visibilidade prévia por parte da empresa.**

Isso posto, a Cristália ratifica que não produziu mais nenhum lote do medicamentos nas condições anteriormente aprovadas a partir do cancelamento das apresentações.

Ademais, ressalta que se trata de medicamento para fornecimento ao SUS, razão pela qual a empresa possui produtos em estoque, que foram fabricados antes de junho/2021 para atendimento aos compromissos assumidos em licitações, visto que apenas o Longactil e o medicamento de referência, Amplictil, estão disponíveis para vendas governamentais nas apresentações de 25 e 100 mg.

É o relatório.

2. **Análise**

A Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) se manifestou sobre o pedido por meio da Nota Técnica nº 104/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1655207).

A GQMED/GGMED esclareceu que o cancelamento das apresentações em comento decorreu de decisão da Diretoria Colegiada da Anvisa (Dicol) em Reunião Ordinária Pública – ROP 006, realizada no dia 13/03/2018, a qual foi subsidiada pelo Voto nº 013/2018 – DIMON/ANVISA.

De acordo com o descrito no Voto, a Dicol decidiu dar provimento ao recurso administrativo que havia sido impetrado pela empresa, determinando o retorno do processo à área técnica para análise de forma conjunta com o processo de registro do medicamento genérico, devendo ser considerando os fatos descritos ao longo do voto e os princípios da razoabilidade e economia processual.

A área informa que o medicamento genérico ao qual o Voto nº 013/2018 se refere foi registrado por meio do processo 25351.658906/2017-15, por meio da Resolução - RE nº 2.569, de 20/09/2018, **publicada em 24/09/2018** no DOU nº 184, conforme apresentações listadas abaixo:

- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200
- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 200

As apresentações listadas a seguir constavam apenas para o medicamento similar Longactil assim, para cumprimento da decisão exarada pela Dicol, precisaram ser canceladas, conforme Resolução nº 2.488, de 24/06/2021, publicada no DOU nº 119, de **28/06/2021**, para fins de adequação ao medicamento genérico, conforme determinado pelo

Colegiado:

- Nº 2 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- Nº 3 - 25 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10
- Nº 7 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- Nº 8 - 100 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10
- Nº 15 - 25 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS TRANS X 10
- Nº 16 - 25 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10
- Nº 17 - 100 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10

A GQMED/GGMED ressaltou que, dentre as apresentações canceladas, havia apresentações com material de embalagem diferente do aprovado para o genérico.

Além disso, a quantidade de comprimidos das apresentações canceladas era incompatível com a posologia do produto. De acordo com a bula do medicamento referência, Amplictil, trata-se de produto que prevê aumento de dose gradativo, em que é necessária a utilização de doses baixas, de 25mg a 100mg, de 3 a 4 vezes ao dia, caso necessário, até que se atinja uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias, sendo a dosagem máxima de 2g/dia.

Nesse cenário, considerando o aumento de dose gradativo do medicamento e a necessidade de não interromper o tratamento de forma abrupta, a GQMED/GGMED entende não haver razoabilidade para a apresentação com 10 comprimidos. Adicionalmente, dois fatores adicionais demonstrariam a inadequação de apresentações de 10 comprimidos para o produto:

- I - o medicamento de referência, Amplictil, tem apenas apresentações com 20 comprimidos;
- II - a Cristália não pleiteou apresentações com 10 comprimidos para o registro do medicamento genérico.

A GQMED/GGMED destacou ainda que, no período de quase 3 (três) anos em que os processos do medicamento genérico e do medicamento similar ficaram em situação diversa, a empresa não justificou a existência das apresentações com 10 (dez) comprimidos ou enviou dados adicionais para incluí-las no processo do medicamento genérico.

Feitas as considerações, a GQMED/GGMED conclui que, tendo em vista que as apresentações do medicamento Longactil estavam válidas no momento da aquisição pelo órgão público, **a área se posiciona de forma favorável à distribuição das apresentações canceladas e produzidas até a data de 28/06/2021**, sem que haja necessidade de recolhimento ou outra medida de interesse sanitário.

Complementarmente, destaca que a empresa **não deve comercializar as apresentações canceladas do Longactil**, seja para o SUS ou distribuidoras, **que porventura foram fabricadas após a data do cancelamento, ou seja, após 28/06/2021**.

A Gimed/GGFIS, por sua vez, se manifestou por meio da Nota Técnica nº 579/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1697448).

Ao ratificar as conclusões apresentadas pela GQMED/GGMED, a Gimed/GGFIS informou que no ano de 2020 somente 3 (três) medicamentos contendo o princípio ativo clorpromazina, nas concentrações de 25 e 100mg, foram comercializados: Longactil, Clorpromaz e Amplictil.

Além do que foi apontado pelas áreas que se manifestaram sobre o presente pleito, ressalto que o medicamento cloridrato de clorpromazina, na forma farmacêutica comprimido e nas concentrações 25 e 100 mg, consta da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename 2022, do qual constam os medicamentos oferecidos em todos os níveis

de atenção e nas linhas de cuidado do Sistema Único de Saúde (SUS). Ademais, vale reiterar que, além do Longactil, apenas outros dois medicamentos contendo o princípio ativo clorpromazina, nas concentrações de 25 e 100mg foram comercializados no ano de 2020.

Deve-se ponderar, ainda, que a requerente assevera que não obteve informação antecipada acerca da publicação do deferimento das novas apresentações, tampouco sobre os cancelamentos das apresentações existentes, só vindo a tomar conhecimento dessas decisões meio da publicação em Diário Oficial da União (DOU), ocorridas em junho/2021.

Assim, considerando que o cancelamento das apresentações em comento decorreu de processo de adequação do medicamento similar Longactil ao medicamento genérico, sendo considerada medida administrativa e que não fora motivada por questões de risco sanitário, é forçoso concluir que os medicamentos que foram fabricados até a data da publicação do cancelamento estavam em condição sanitária regular.

Portanto, com base nos princípios da razoabilidade e eficiência, não há outra conclusão senão a de que podem ser utilizados, em caráter excepcional, as apresentações do medicamento Longactil® (cloridrato de clorpromazina), canceladas em razão da necessidade de adequações administrativas do processo de registro.

3. Voto

Tendo em vista o exposto, considerando a importância do medicamento, que consta da RENAME 2022, para o Sistema Único de Saúde (SUS), tendo em vista a limitação de oferta do medicamento, e, ainda, considerando que o cancelamento das apresentações não foi motivado por questões envolvendo a segurança, eficácia ou qualidade do produto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** para que as apresentações canceladas do medicamento Longactil®, relacionadas a seguir, as quais foram fabricadas durante a vigência dos respectivos registros, possam ser utilizadas, em caráter excepcional, em atendimento aos compromissos de licitação assumidos junto às Secretarias de Saúde pela Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., CNPJ 44.734.671/0001-51, anteriormente a **28/06/2021**:

- Nº 2 - 25 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- Nº 3 - 25 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10
- Nº 7 - 100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 20
- Nº 8 - 100 MG COM REV CX 20 ENV AL POLIET X 10
- Nº 15 - 25 MG COM REV CT 2 BL AL PLAS TRANS X 10
- Nº 16 - 25 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10
- Nº 17 - 100 MG COM REV CX 20 BL AL PLAS TRANS X 10

Ademais, destaco que:

a) os produtos fabricados antes da referida data, qual seja, 28/06/2021, não devem ser comercializados ou receber outra destinação que não o fornecimento ao SUS, para atendimento aos compromissos de licitação;

b) eventuais produtos fabricados a partir de 28/06/2021 na condição das apresentações canceladas não devem ser utilizados;

c) a empresa deverá se certificar de que todos os lotes fabricados anteriormente ao cancelamento das apresentações, ao serem liberados, sejam documentados no Sistema de Qualidade para fins de rastreabilidade, o que permitirá acompanhar e monitorar eventos adversos e reclamações técnicas recebidos do mercado através do sistema de Farmacovigilância e Reclamação Técnica;

d) a empresa deverá assegurar que o serviço de atendimento receba treinamento, o qual deve estar registrado no Sistema de Qualidade da empresa, para que seja

capaz de informar ao usuário sobre a situação do registro do produto de forma adequada, caso seja realizado contato com o serviço;

e) a empresa deverá enviar carta de esclarecimento às Vigilâncias Sanitárias locais dos estados ou municípios para os quais os lotes do produto serão destinados.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 25/03/2022, às 11:46, 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 **1822411** e o código CRC **FFA879B9**.