

## VOTO Nº 209/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.928447/2021-29

Expediente nº **4178259/21-1**

Analisa a solicitação da empresa Natcofarma do Brasil, de autorização, em caráter excepcional, para distribuição do medicamento azacitidina com não conformidade menor na embalagem secundária, referente aos lotes 501408 (1187 unidades), 501410 (1650 unidades), 501411 (1724 unidades) e 501416 (1729 unidades), totalizando 6290 unidades.

Área responsável: CBRES/GGMED e GIMED/GGFIS

Relator: Rômison Rodrigues Mota

### RELATÓRIO

Trata-se de solicitação da empresa Natcofarma do Brasil, de autorização, em caráter excepcional, para distribuição do medicamento azacitidina com não conformidade menor na embalagem secundária, referente aos lotes 501408 (1187 unidades), 501410 (1650 unidades), 501411 (1724 unidades) e 501416 (1729 unidades), totalizando 6290 unidades.

A empresa relata que o medicamento azacitidina é indicado para o tratamento de pacientes com Síndrome Mielodisplásica dos subtipos: anemia refratária com excesso de blastos (AREB), de acordo com a classificação FAB; leucemia mielóide aguda com 20 – 30% de blastos na medula óssea com displasia multilinhagem de acordo com a classificação OMS; e leucemia mielomonocítica crônica (classificação FAB modificada). Reporta, ainda, que durante a notificação dos dizeres de embalagem, passou despercebido por sua área regulatória um equívoco cometido pelo arte-finalista responsável pelo desenvolvimento da arte, sendo este texto levado à notificação de rotulagem e consequente anuênciam por parte da Agência.

Ao receber a importação dos 4 primeiros lotes, a empresa observou este erro na complementação da descrição da forma farmacêutica, onde deveria constar “pó liofilizado para suspensão injetável” foi descrito “pó liofilizado para solução injetável”. Esse desvio foi devidamente avaliado e classificado como não conformidade, de acordo com procedimento interno da empresa, o que derivou na abertura da Análise de Risco 003-2021 (AR) para avaliação do possível impacto na segurança dos pacientes. Essa AR classificou o risco como baixo (SEI 1628955), visto que a informação divergente não interfere no uso do medicamento e que este é de uso restrito a hospitais e, consequentemente, manipulado e administrado exclusivamente em ambiente hospitalar por profissionais de saúde especializados em oncologia. A sua via de administração consta nos dizeres da embalagem primária, secundária

e bula, assim como todas as demais informações estabelecidas nos regulamentos sanitários.

Com o objetivo de mitigar qualquer risco, a empresa decidiu por incluir uma carta de esclarecimento anexa a todas as notas fiscais emitidas (SEI 1628956), assim como uma cópia dessa, em cada unidade logística comercializada. Por fim, informa que as providências de correção já foram tomadas através da alteração/correção do texto da arte e a devida notificação de alteração de rotulagem, realizada através do expediente 3948087/21-9. Contudo, pleiteiam, em caráter excepcional e tão somente para os lotes citados, que esta Agência dê sua devida anuência para o uso tal e qual descrito.

A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos - GGMED se manifestou no processo por meio da Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) e registrou a avaliação por meio NOTA TÉCNICA Nº 42/2021/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1630881), encaminhada com a concordância da Segunda Diretoria da Anvisa - DIRE2.

A Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS se manifestou no processo por meio da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos e registrou a avaliação de risco de desabastecimento para medicamentos à base de azacitidina por meio da NOTA TÉCNICA Nº 517/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 1643118).

É o relatório.

## ANÁLISE

A rotulagem de medicamentos no Brasil é regulamentada pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71, de 2009. Na referida Resolução estão presentes as disposições gerais e específicas sobre as informações e formatos a serem empregados na rotulagem dos medicamentos registrados no Brasil como objetivo de garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos.

No que concerne aos dizeres obrigatórios da embalagem secundária consta a seguinte disposição:

.....  
Art. 5º Os rótulos das embalagens secundárias de medicamentos devem conter as seguintes informações:

.....  
VII - a forma farmacêutica;

Segundo informado pela empresa, o erro na embalagem do medicamento azacitidina se refere a descrição da forma farmacêutica, tendo sido grafada como "Pó Liofilizado para Solução Injetável" quando a forma farmacêutica correta do produto é "Pó Liofilizado para Suspensão Injetável".

Ainda de acordo com a RDC nº 71, de 2009, temos que:

.....  
Art. 17. Não podem constar nos rótulos dos medicamentos, designações, símbolos, figuras, representações gráficas **ou quaisquer indicações que possam tornar a informação falsa e incorreta, que possibilitem interpretação falsa, equívoco, erro e confusão** em relação à verdadeira natureza, composição, procedência, qualidade, forma de uso, finalidade e características do medicamento. (grifamos)

Conforme exposto pela GGMED, a distribuição de medicamentos com dizeres de rotulagem contendo erro pode provocar dúvidas nos profissionais de saúde, caso tais dizeres

sejam imprescindíveis para o correto uso do produto, como é o caso da forma farmacêutica. O aspecto de uma solução injetável após o preparo é muito diferente de uma suspensão, o que pode levar a desconfiança de que haja algum problema com o produto.

A GGMED assevera, ainda, que avaliou a documentação submetida por meio do expediente nº 2727796/21-8, que tratou da notificação de alteração de rotulagem citada pela empresa, tendo sido constatado que as alterações realizadas na rotulagem se referem à inclusão do número de registro do produto, atualização do endereço do importador na rotulagem e inclusão da forma farmacêutica que não constava na primeira versão do leiaute enviada pela empresa. Destaca a área que a notificação de alteração de rotulagem é utilizada para alterações de menor risco e são passíveis de implementação imediata, não dependendo portanto de aprovação da Anvisa. As alterações submetidas se enquadram nesse critério.

Na avaliação de risco apresentada pela empresa, foi apontada a possibilidade de uso do medicamento em via de administração inadequada, mas considerando que a descrição da via de administração consta tanto na embalagem secundária do produto, quanto na primária, a GGMED entende que este risco seria mínimo.

Adicionalmente, a área ressalta que pode haver o risco de desconfiança quanto à legitimidade do produto, visto que a rotulagem traz informações divergentes com a bula e com o aspecto que o produto apresentará após reconstituição. Assim, no entendimento da área, a distribuição do medicamento genérico azacitidina com a descrição da forma farmacêutica errada na embalagem secundária implicaria em risco de gerar dúvidas no uso do produto.

Contudo, conclui a GGMED que a medida de mitigação proposta pela empresa, de incluir carta explicativa em cada unidade de cartucho comercializada, poderia reduzir o risco, uma vez que as dúvidas quanto às divergências poderiam ser sanadas pelo usuário.

A Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos - GIMED, por sua vez, analisou a probabilidade de redução na oferta de medicamentos levando em conta a participação do produto no mercado em porcentagem e o número de empresas concorrentes existentes. Assim, em um cenário de indisponibilidade de um determinado medicamento, a área classifica a probabilidade de redução na oferta em um segmento do mercado como improvável, possível ou provável. Para fazer a análise do mercado, a GIMED consulta os dados de comercialização de medicamentos com o mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica registrados no Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (SAMMED) , o qual é mantido pela Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED/GADIP).

Cabe destacar que, para medicamentos classificados com possível risco de desabastecimento, a área considera outros fatores, tais como, medicamentos de uso crônico, injetáveis e hospitalares, já que pode ocorrer a redução da oferta de medicamento caso o mercado demore para se ajustar ou que esse ajuste nem ocorra. Medicamentos com participação abaixo de 20%, já é considerado como IMPROVÁVEL o risco de desabastecimento. Já para a análise de consequência para saúde pública é considerada a classe terapêutica do medicamento, classificada pela área como sensível, e se o princípio ativo está na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde, que é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), ou em outros programas de governo. Classifica-se a Consequência para saúde pública em Maior (classe terapêutica relevante e RENAME), Moderada (classe terapêutica relevante ou RENAME) e Leve (nenhum dos dois requisitos).

O medicamento azacitidina pó liofilizado está enquadrado na classe terapêutica L1B - AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ANTIMETABÓLITOS, a qual é

considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca-se que azacitidina não está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde.

Os dados de comercialização obtidos no SAMMED de medicamentos à base de azacitidina comercializados no ano 2020 constam na NOTA TÉCNICA Nº 517/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e possuem **caráter confidencial**.

Pelo fato do medicamento genérico azacitidina do laboratório Natcofarma do Brasil (registro 1.8261.0011) ter tido o deferimento de seu registro publicado em 05/07/2021, não foi detectada comercialização do produto nas bases pesquisadas, razão pela qual não foi possível avaliar o risco de desabastecimento. No entanto, os laboratórios que disponibilizam medicamentos com o princípio ativo azacitidina não comunicaram à Anvisa notificações de descontinuação de fabricação.

## VOTO

Considerando todo o exposto, ainda que a distribuição do medicamento genérico azacitidina com a descrição da forma farmacêutica errada possa implicar em risco de insegurança no correto uso do produto, entendo que a medida de mitigação proposta pela empresa é suficiente para reduzir tal risco. Portanto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à solicitação de autorização, em caráter excepcional, para distribuição do medicamento azacitidina com não conformidade menor na embalagem secundária, referente aos lotes 501408 (1187 unidades), 501410 (1650 unidades), 501411 (1724 unidades) e 501416 (1729 unidades), totalizando 6290 unidades.

Adicionalmente, além do envio da carta de esclarecimento, a requerente deverá adotar todas as medidas necessárias visando garantir a correta distribuição dos lotes objeto da presente autorização, tais como o acompanhamento dos serviços de saúde que receberão estas unidades e o reforço no Serviço de Atendimento ao Consumidor da empresa para que sejam sanadas quaisquer dúvidas decorrentes desta excepcionalidade.

É o entendimento que submeto à apreciação da Diretoria Colegiada, por meio de Circuito Deliberativo.

**Rômison Rodrigues Mota**  
Diretor  
Quarta Diretoria - DIRE4/ANVISA



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 22/10/2021, às 19:50, 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](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 **1645737** e o código CRC **CC550A04**.