

VOTO Nº 233/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.930540/2021-01

Expediente nº 4879207/21-7

Analisa a solicitação de excepcionalidade da empresa Torrent do Brasil Ltda. para esgotamento de estoque e comercialização de arte com incorreção na embalagem secundária de lotes do medicamento Desduo (desvenlafaxina).

Requerente: Torrent do Brasil Ltda. CNPJ nº 33.078.528/0001-32

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

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de manifestação acerca da solicitação de excepcionalidade apresentada pela empresa Torrent do Brasil Ltda., CNPJ nº 33.078.528/0001-32, para esgotamento de estoque e comercialização de arte com incorreção na embalagem secundária de lotes do medicamento Desduo (desvenlafaxina).

A empresa verificou que o número de registro presente nos cartuchos dos lotes CFR4H001, CFR4H002, CFR4H005, CFR4H006 e CFR4H007 do produto Desduo (desvenlafaxina), da apresentação de 100 mg com 30 comprimidos, foram impressos com 12 dígitos "1.0525.088.005-9", sendo que o número correto a ser considerado é o "1.0525.0088.005-9", conforme publicação em Diário Oficial da União. Também constatou equívoco na apresentação de 100 mg com 10 comprimidos do mesmo produto, lote CFR4H008, mas no número de identificação da empresa: o correto seria 1.0525.0088.004-0, entretanto, na arte do cartucho consta 1.0520.0088.004-0 (1656019).

Esclarece a empresa que a informação na bula do produto inserida nos cartuchos se encontra correta, com o número de registro 1.0525.0088.

Assevera a requerente que o produto é um lançamento da empresa, e a não comercialização da concentração de 100 mg teria um alto impacto no tratamento médico, visto que por ser um produto que atua no Sistema Nervoso Central, de uso contínuo, o lançamento é efetuado com todas as concentrações de tratamento.

Há cerca de 50.000 cartuchos dos lotes supramencionados, que já foram importados e se encontram no armazém aguardando liberação para comercialização. Após verificação do erro na impressão, foi efetuado o bloqueio em todo o estoque até que haja uma definição sobre o referido pedido de excepcionalidade.

A empresa Torrent não possui planta fabril no Brasil e caso não seja aprovada a utilização dos lotes já fabricados, estes seriam destruídos, tendo todo o impacto do custo do produto em si, da incineração e os demais custos já incorridos, além do atraso maior no lançamento do mesmo e disponibilidade ao paciente.

Alega a empresa que o retorno à matriz para reembalagem também não seria possível, visto que não é usual a atividade de reembalar na planta fabril, além de que o tempo decorrido para tal atividade inviabilizaria a comercialização dos lotes dado o prazo de validade de 24 meses, os trâmites para exportação, reembalagem e nova importação, e considerando que o mercado não adquire lotes com menos de 12 meses para expiração do prazo de validade.

Esclarece ainda que as artes dos cartuchos já foram corrigidas para novas fabricações e que medidas internas de investigação, correção e prevenção de novo erro já estão em andamento dentro da empresa, seguindo as normas de Boas Práticas de Fabricação.

Considerando todo o exposto acima e que tal informação incorreta nos cartuchos não resulta em impacto na segurança, eficácia e qualidade do produto, não comprometendo a veracidade ou rastreabilidade do lote, a empresa solicita a avaliação e aprovação da Anvisa para que seja liberada a comercialização do estoque referente aos lotes já fabricados e importados, com a inclusão de uma errata, que será distribuída em conjunto com os lotes para os distribuidores, para dirimir eventuais dúvidas quanto ao correto número de registro.

Em caso de impossibilidade quanto à liberação por esta Agência do item acima, que seria a opção que melhor atenderia considerando o prazo de validade do produto e a questão dos custos já inseridos no mesmo, possibilitando um lançamento mais rápido, a empresa sugere algumas outras opções:

- Colocação de uma etiqueta, não removível, com o número de registro correto em cada um dos cartuchos; ou

- Carimbar o número de registro correto em cada um dos cartuchos em alguma das faces que tenha espaço.

Alerta que ambas as opções acima precisariam ser feitas manualmente e resta dúvida se a Torrent, como importadora, sem planta fabril, poderia executar internamente, visto que não há necessidade de abertura dos cartuchos para execução das mesmas. No entanto, as opções acima acarretariam em um prazo maior de execução, comprometendo o lançamento do produto e disponibilidade ao paciente.

2. Análise

A fim de subsidiar a análise do pleito por esta Diretoria, as áreas técnicas afetas ao tema foram instadas a se manifestar.

A Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 52/2021/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (1678951), ratificada pela Segunda Diretoria por meio de ciência no DESPACHO Nº 114/2021/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (1679156), sobre a qual destaco as considerações a seguir.

Inicialmente, destaca que a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 71/2009 em seu artigo 5º dispõe o que se segue:

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

(...)

XIX - a sigla "MS" adicionada ao **número de registro no Ministério da Saúde** conforme publicado em **Diário Oficial da União (DOU)**, sendo necessários os treze dígitos. **(grifo nosso)**

Assim, é nítido que a referida norma preconiza a necessidade de inclusão do número de registro na embalagem secundária dos medicamentos, sendo necessários os treze dígitos, conforme a publicação do registro do medicamento no Diário Oficial da União (DOU). Por outro lado, deve-se levar em consideração o contexto apresentado pela solicitante, que informa que o erro aconteceu apenas nos lotes informados. Deve-se considerar também que a pleiteante argumenta que o número de registro está correto na bula dos medicamentos.

Sendo assim, considerando que o número de registro não tem informações quanto à **segurança do uso do medicamento**, bem como não se trata de dado que comprometa a **rastreabilidade do medicamento**, a CBRES entende como **plausível a possibilidade de liberação para o mercado dos lotes informados**, contendo erro de digitação demonstrado neste pedido de excepcionalidade:

- lotes CFR4H001, CFR4H002, CFR4H005, CFR4H006, CFR4H007, da apresentação de 100 mg com 30 comprimidos;
- o lote CFR4H008 da apresentação de 100 mg com 10 comprimidos.

A CBRES entende como **adequada a gestão de risco** proposta pela requerente a qual seria o envio de um documento de esclarecimento ("Errata") a ser distribuído em conjunto com os lotes para os distribuidores, visando esclarecer eventuais dúvidas quanto ao correto número de registro.

Contudo, informa que **esta comunicação deve ser feita de forma ostensiva** para que toda a cadeia de comercialização tenha conhecimento de que apenas os lotes objeto desta excepcionalidade possuem erros de digitação no número de registro na embalagem secundária. Essa ação é importante para que não ocorram futuramente denúncias junto à Anvisa de suspeitas de falsificação de lotes do medicamento DESDUO.

Por fim, a CBRES considera que as demais alternativas propostas pela empresa poderiam gerar ainda mais prejuízos do ponto de vista da segurança dos pacientes, já que ao manusear as embalagens para colocação de uma etiqueta, não removível, com o número de registro correto, em cada um dos cartuchos (50.000 unidades), a empresa poderia danificar as embalagens dos produtos, assim como ocorrer a perda de unidades desse produto durante os procedimentos de etiquetagem manual. Por sua vez, carimbar o número de registro correto em cada um dos cartuchos em alguma das faces que tenha espaço para tal não garantiria que a informação seria corrigida, já que a tinta do carimbo poderia não durar o tempo de validade do medicamento.

Diante de todo o exposto, a compreensão da CBRES é de que permitir excepcionalmente a liberação ao mercado dos lotes do medicamento DESDUO (desvenlafaxina), **não compromete a segurança dos pacientes**, pois o número de registro não contem informações relacionadas ao risco sanitário do produto e nem quanto às indicações da forma de uso. Além disso, considera que os eventuais riscos sanitários poderão ser mitigados por ações da empresa Torrent do Brasil Ltda. de comunicação à cadeia de distribuição e comercialização sobre o erro de impressão dos números de registro dos referidos lotes.

Por sua vez, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se manifestou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 256/2021/SEI/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1695187), da qual destaco as principais considerações.

Inicialmente, a área fez uma discussão específica da análise de risco de desabastecimento do medicamento **DESDUO** (**desvenlafaxina**), que está enquadrado na classe terapêutica N6A5 - ANTIDEPRESSIVOS SNRI, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca que o princípio ativo desvenlafaxina não está listado na RENAME 2020 do Ministério da Saúde, que é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Ademais, como se trata de um lançamento, não é possível avaliar o risco de desabastecimento pela indisponibilidade do produto no mercado.

Informa ainda que pelos dados de venda de medicamentos à base de desvenlafaxina no ano de 2021, não há indícios de que o mercado esteja desabastecido.

Quanto à análise do risco sanitário relacionado ao pleito, adicionalmente ao exposto na Nota Técnica nº 52/2021/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA, a GGFIS comprehende como adequada a gestão de risco proposta pela requerente, referindo-se ao envio de um documento ("errata") a ser distribuído em conjunto com os lotes para para os distribuidores, visando esclarecer eventuais dúvidas quanto ao correto número de registro.

A Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (Coime), corroborando com o mesmo entendimento da CBRES, também entende que a empresa deve ser notificada pela Anvisa a envidar esforços e direcionar recursos e apoio necessários ao primeiro ente da cadeia de suprimento (leia-se: "distribuidores"), de forma que a notificação seja "massiva", alcançando toda a cadeia de comercialização.

A GGFIS ratificou o entendimento de que as outras duas alternativas propostas pela empresa poderiam gerar ainda mais prejuízos do ponto de vista da segurança dos pacientes, quanto que as incorreções na arte (cartucho) do produto não comprometam a qualidade, segurança, eficácia e tampouco a rastreabilidade do medicamento.

Ainda, quanto ao risco sanitário, mesmo que se trate de produto fora da RENAME; que o produto seja considerado lançamento da empresa; e que haja a existência de outras opções de medicamentos à base de desvenlafaxina; a proposta do gerenciamento do risco sanitário se mostra comensurada a subsidiar a concessão da excepcionalidade por parte da Anvisa, compreendido o risco sanitário como baixo, ou seja, em um nível aceitável para os pacientes/usuários/consumidores, desde que seja cumprida a orientação dada pela CBRES e corroborada pela COIME, de que a empresa estenda a notificação a toda a cadeia de comercialização e não somente aos distribuidores.

Considerado o contexto de que o erro/incorreção da arte acometeu apenas os lotes informados, tendo em vista que, conforme argumentado pela empresa requerente, o número de registro não tem informações quanto à segurança do uso do medicamento, bem como que não se trata de informação que comprometa a rastreabilidade do medicamento no mercado, assim como a CBRES, a COIME entende como **plausível a possibilidade de liberação** para o mercado dos lotes informados, contendo erro de digitação demonstrado neste pedido de excepcionalidade.

É oportuno enfatizar que, conforme declarado pela empresa, as artes dos cartuchos já foram corrigidas para as novas fabricações e que medidas internas de investigação, correção e prevenção de novo erro já estão em andamento dentro da empresa, seguindo as normas de Boas Práticas de Fabricação.

No que tange à AFE e AE, com relação ao retrabalho de embalagem, tanto para colocação de uma etiqueta, quanto para carimbo do número de registro, sendo a empresa detentora de registro uma importadora, sem autorização para as atividades de fabricação ou

embalagem de medicamentos, não é possível qualquer adequação (ajuste) em rótulo.

Entretanto, não há impedimento legal para a contratação de prestação de serviço de uma empresa com autorização para as atividades de fabricação ou embalagem de medicamentos, para terceirização da atividade, desde que a alteração não descumpra as Boas Práticas de Fabricação.

Por fim, a GGFIS conclui que o risco sanitário é considerado **baixo**, no caso de liberação para o mercado dos lotes informados, desde que seja cumprida a orientação dada pela CBRES e corroborada pela COIME, de que a empresa **estenda a notificação a toda a cadeia de comercialização** e não somente aos distribuidores.

Portanto, considerando o exposto pelas áreas técnicas, principalmente:

- I - o fato da falha na impressão do número de registro não ser capaz de comprometer o uso seguro e nem tampouco a rastreabilidade do medicamento;
- II - o envio de um documento de esclarecimento ("errata") a ser distribuído em conjunto com os lotes para toda a cadeia de comercialização, não somente aos distribuidores;
- III - as duas propostas alternativas para a "correção" do número de registro podem gerar mais prejuízos do que benefícios do ponto de vista da segurança dos pacientes; e
- IV - a bula que acompanha o produto contém o número de registro correto.

É o meu entendimento que os **benefícios se superam aos riscos** para a comercialização dos referidos lotes, sem a necessidade de colocação de etiqueta ou carimbar o número de registro na embalagem secundária.

3. Voto

Diante do exposto, **VOTO pela aprovação** da excepcionalidade para a comercialização dos lotes CFR4H001, CFR4H002, CFR4H005, CFR4H006, CFR4H007 e CFR4H008 do produto **DESDUO (desvenlafaxina)**. No entanto, a empresa deverá fazer a comunicação proposta de forma ostensiva à **toda cadeia de comercialização** e não somente aos distribuidores, além de comunicar sobre o ocorrido às vigilâncias sanitárias locais dos estados ou municípios para os quais os lotes do medicamento serão distribuídos.

Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 13/12/2021, às 14:43, 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 **1695177** e o código



CRC **9F751EEA**.

Referência: Processo nº 25351.930540/2021-01

SEI nº 1695177