

VOTO Nº 68/2021/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.908456/2021-01

Expediente nº **1396066/21-7**

Analisa solicitação de autorização, em caráter excepcional, para isenção de apresentação das análises complementares, prevista em Edital nº 01/2021¹, para todos os lotes dos medicamentos Kombiglyze XR® e Xigduo XR®, dentro do prazo de validade.

Requerente: AstraZeneca do Brasil Ltda (CNPJ: 60318797/0001-00)

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

Relatora: Romison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de pedido da empresa Astrazeneca do Brasil Ltda (1383819) para que todos os lotes dos medicamentos XIGDUO XR® (dapagliflozina + cloridrato de metformina) e KOMBIGLYZE XR® (saxagliptina + cloridrato de metformina), que se encontram dentro da validade no mercado brasileiro, sejam isentados da apresentação de dados adicionais de análises para detecção de N-nitrosodimetilamina (NDMA), requeridos no Edital de Chamamento nº 01/2021, prorrogado pelo Edital de Chamamento nº 6, de 9 de abril de 2021.

Segundo a empresa, tal solicitação se justifica pelo conjunto significativo de dados gerados até o momento, que demonstra que os níveis de NDMA nos lotes dos medicamentos supracitados mantêm-se dentro do limite de ingestão diária aceitável ao longo do prazo de validade dos produtos, que é de 24 (vinte e quatro) meses.

Para comprovar esta alegação, a empresa encaminha informações de análises de risco realizadas para os medicamentos, as quais consideraram a dose máxima diária de ingestão dos medicamentos e a ingestão máxima prevista para ingestão de NDMA.

Frente ao apresentado, a AstraZeneca requer que, para o medicamento Kombiglyze XR®, não sejam realizados quaisquer controles adicionais, visto que não identificou risco de formação de NDMA nesse produto.

Já para o medicamento Xigduo XR®, propõe que seja introduzido teste de NDMA anualmente nos lotes sob estabilidade de acompanhamento (testes em 12 e 24 meses) em esquema de testagem para monitoramento dos níveis de formação de NDMA até que haja a resolução completa da investigação sobre a variabilidade nos níveis de NDMA do produto.

A requerente conclui, reforçando seu compromisso com a manutenção do fornecimento de medicamentos seguros e de qualidade.

É o relatório.

2. Análise

A Anvisa publicou em janeiro de 2021 o Edital de Chamamento Público nº 1, prorrogado pelo Edital de Chamamento nº 6, de 9 de abril de 2021, que convoca as empresas fabricantes, distribuidoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos ativos, bem como as detentoras de registro de medicamentos contendo o IFA cloridrato de metformina, isoladamente ou em associação, a fornecerem informações sobre a presença da impureza NDMA nos lotes de medicamentos e de insumos contendo cloridrato de metformina em estoque. As informações devem ser apresentadas até 30/04/2021, conforme publicação do Edital nº 6.

Tal medida se fez necessária devido ao reporte de agências regulatórias internacionais sobre a detecção de impureza NDMA em lotes de medicamentos contendo o cloridrato de metformina, em níveis que variavam de "não detectável" a "abaixo do limite".

Vale ressaltar que medidas semelhantes também adotadas para outros insumos ativos e medicamentos que os contém, como os inibidores dos receptores de angiotensina II, conhecidos como sartanas², havendo inclusive a previsão de edição de ato normativo que discipline sobre o tema de forma mais abrangente.³

Tendo em vista a proximidade da conclusão do prazo estabelecido no Edital, a AstraZeneca do Brasil Ltda, detentora dos medicamentos Xigduo XR® e Kombiglyze XR®, apresentou a solicitação em tela, acompanhada de dados de análise de risco dos produtos, os quais foram avaliados pela Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS), conforme manifestação disposta no PARECER Nº 19/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1393007).

No Parecer, que segue anexo a este documento, a GIMED/GGFIS faz considerações técnicas ao apresentado e se manifesta de forma favorável à aprovação do pedido, desde que sejam apresentados documentos complementares, no prazo requerido pelo Edital.

3. Voto

Tendo em vista o exposto, manifesto concordância com os termos expressos no PARECER Nº 19/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1393007), colocando-me de forma **FAVORÁVEL** à aprovação do pedido em discussão.

Para tanto, fica estabelecida a necessidade de apresentação por parte da empresa, dentro do prazo requerido pelo Edital, das seguintes informações, a serem protocoladas por meio do assunto de aditamento 70752 - *Avaliação de Nitrosaminas em Medicamento* no prazo requerido pelo Edital:

1. declaração de que os lotes avaliados do IFA contemplam todas as rotas de síntese do IFA e todos as configurações de material;
2. dados da análise de risco contendo identificação das prováveis causas raízes da contaminação, contemplando, no mínimo, a rota de síntese do IFA, potencial de contaminação cruzada e reutilização de solventes, interação com excipientes e com material de embalagem primária com ênfase na interação com excipientes já que aparentemente é a causa mais provável;
3. declaração com data provável de conclusão das investigações em andamento sobre a causa-raiz da contaminação e

4. cópia do PARECER Nº 19/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (1393007) e do presente Voto, autorizando a excepcionalidade.

Adicionalmente, a empresa deverá incluir o método de análise da impureza NDMA no registro do produto Xigduo XR® , a ser realizado na estabilidade de acompanhamento. O peticionamento deverá ser realizado conforme os termos descritos pela Resolução RDC nº 73 de 7 de abril de 2016 que dispõe sobre mudanças pós-registro.

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

ROMISON RODRIGUES MOTA

Diretor Substituto
Quarta Diretoria

1- Edital de Chamamento Público nº 1, de 7 de janeiro de 2021. Disponível em http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/EC_1_2021.pdf/3ae99d9a-5495-4ca2-9f1d-c8689714c9d2. Acesso em 07/04/2021.

2 - Resolução RDC nº 283, de 26 de setembro de 2019. Dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II. Disponível em <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-283-de-17-de-maio-de-2019-118357341> . Acesso em 07/04/2021.

3- Agenda Regulatória. Tema Tema 7.9 - Metodologias de controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria>. Acesso em 07/04/2021



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor Substituto**, em 20/04/2021, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1399736** e o código CRC **E08F4E59**.