

VOTO Nº 50/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904045/2021-39

Expediente nº 1613672/21-7

Solicitação excepcional de comercialização de lotes do medicamento Gliclazida 60 mg comprimido de liberação prolongada sem sulco

Área responsável: GGMed/DIRE2/Anvisa

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de carta protocolada pela RAMBAXY FARMACÊUTICA LTDA, na qual a empresa solicita comercialização excepcional de lotes do medicamento genérico Gliclazida 60 mg, comprimido de liberação prolongada, processo n. 25351.479849/2015-84, sem sulco.

A empresa informa que o produto é registrado globalmente com duas descrições, como segue:

a) "White to off white oblong tablets, scored on both sides, engraved with 'Z' and 'I' on one side and plain on the other side";

b) "White to off white oblong tablets, engraved with 'Z' and 'I' on one side and plain on the other side".

O produto foi aprovado na Anvisa com primeira descrição descrita acima, ou seja, com sulco. O sulco em comprimidos é uma tecnologia farmacêutica que possui a função de facilitar a divisão do comprimido para auxiliar a administração ou ajuste de dose. Dito isso, a presença de sulco em medicamentos novos e inovadores (e consequentemente, em genéricos e similares) deve se restringir ao comprimido cuja partição é permitida para respeitar o regime posológico adotado em bula e, quando aplicável, às características do medicamento.

A Ranbaxy informa que ganhou licitações para fornecer o produto supramencionado às instituições públicas e, considerando a escala das demandas e a urgência no suprimento face à necessidade do produto em tempos da pandemia mundial do COVID-19, a empresa pede a consideração especial desta Agência para a liberação condicional de 6,3 milhões de comprimidos, que diferem apenas na descrição em relação ao aprovado por esta Agência e não contém sulco. Não haveria qualquer outra diferença e o produto seria liberado para distribuição após atender todas as condições necessárias, incluindo controle de qualidade pela Ranbaxy no Brasil.

A empresa garante, ainda, que todos os documentos necessários para dar suporte a esta solicitação, incluindo estudo de dissolução comparativo entre o comprimido sulcado e não sulcado realizado em REBLAS e estudo de estabilidade do comprimido não sulcado. Informa também possuir registro da Gliclazida 30 mg comprimido de liberação prolongada. Dessa forma, os comprimidos de 30mg estariam disponíveis caso o paciente necessite de

doses menores, não sendo necessário a partição do comprimido. O paciente poderia usar o comprimido com dosagem menor, não havendo inconveniente para o paciente.

Assim, dada a necessidade de atender as licitações com urgência, considerando a importância do medicamento para pacientes diabéticos que representam população de risco em relação ao COVID-19, e que há fornecimento limitado de Gliclazida 60 mg no mercado, a empresa solicita à ANVISA a possibilidade de uma aprovação única para os lotes mencionados que estão disponíveis com o fabricante, na Índia, e que podem ser imediatamente disponibilizados para o Brasil.

Para a avaliação do pedido, esta DIRE2 se baseou nas manifestações da Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 14/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, da Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária-GGFIS, por meio NOTA TÉCNICA Nº 90/2021/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, bem como da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos -SCMED, por meio do DESPACHO Nº 523/2021/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA.

2. **Análise**

O entendimento atual da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) é de que, no caso onde é permitida a partição do medicamento referência, o sulco deve estar presente no genérico/similar correspondente. Caso seja comprovado que o sulco do medicamento referência não é funcional, a empresa poderá desenvolver o medicamento (genérico/similar) sem essa característica. Neste caso, na petição de registro do medicamento genérico/similar a empresa deverá apresentar justificativa técnica para a ausência do sulco, a qual será avaliada quanto a pertinência.

O medicamento referência atualmente eleito para o fármaco gliclazida é o Diamicon MR, nas concentrações de 30mg e 60mg. O Diamicon MR 60mg é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sulcados.

Conforme disposto em bula do referido medicamento referência, tem-se que:

Dose inicial:

A dose inicial recomendada é de 30 mg ao dia (metade de um comprimido de DIAMICRON MR 60 mg). Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção.

Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg ao dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuirão após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

A dose diária máxima recomendada é de 120 mg.

Um comprimido de DIAMICRON MR 60 mg é equivalente a dois comprimidos de DIAMICRON MR 30 mg. A possibilidade de partir o comprimido de DIAMICRON MR 60 mg permite a flexibilidade da dose a ser alcançada. (grifo nosso)

Tem-se, portanto, que o sulco no medicamento referência Diamicon MR 60mg é funcional, pois a partição é prevista em bula e está de acordo com o regime posológico.

Dessa forma, a GQMED entendeu que a comercialização do medicamento genérico Rambaxy sem o sulco prejudica a intercambialidade junto ao medicamento referência, bem como a adequação posológica prevista em bula.

A Resolução RDC 73/2016, que dispõe sobre as mudanças pós-registro de medicamentos sintéticos, classifica as mudanças de sulco em:

- 4.d - mudança menor de sulco: petição de implementação imediata, que não requer protocolo individual e deve ser informada no Histórico de Mudanças do Produto (HMP). Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco. Condições: não deve haver alteração das demais especificações e das características de desempenho; deve estar de acordo com a posologia do medicamento; para medicamentos genéricos e similares, deve ser condizente com seu medicamento de referência; não se aplica aos medicamentos de concentração do ativo inferior a 2% por unidade posológica; não se aplica aos comprimidos de liberação modificada. É permitida, concomitantemente, a alteração menor do processo de produção e/ou alteração menor de equipamento, em virtude da alteração proposta.
- 4.e - mudança maior de sulco: petição que requer protocolo individual e deve aguardar manifestação favorável da Anvisa para implementação. Refere-se à inclusão, exclusão ou alteração de sulco que não se enquadra na mudança "d".

Tem-se, portanto, que o pleito de excepcionalidade da empresa se enquadraria como **mudança maior de sulco, já que se trata de uma divergência em relação ao medicamento referência**. De todo modo, esse pós-registro não seria aceito pela área técnica, já que se trata de um sulco funcional, ou seja, sua função para ajuste de dose está estabelecida em bula.

Apesar do Perfil de Dissolução Comparativo PPFD 202/16 Vs 1.0, apresentado pela empresa, concluir que o perfil de dissolução entre os produtos com e sem sulco são semelhantes, é entendimento da GQMED que caso a partição do medicamento referência seja permitida, o sulco deve estar presente no genérico/similar correspondente. Considerando que o medicamento referência Diamicron MR 60mg é apresentado sob a forma de comprimidos sulcados, a **ausência de sulco no genérico Rambaxy prejudica a intercambialidade junto ao medicamento referência, bem como a adequação posológica prevista em bula**.

Sobre a análise realizada pela Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos - GIMED/GGFIS sobre o risco de desabastecimento de Glicazida 30 e 60mg, foram consultados 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). Esta Gerência destacou que para medicamentos classificados com possível risco de desabastecimento, devem ser considerados 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 RENAME ou 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 Gliclazida está enquadrado na classe terapêutica A10H - ANTIDIABÉTICOS SULFONILOURÉIAS PUROS, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento. Destaca-se que Gliclazida está listada na Relação

Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

A GIMED concluiu que considera como **improvável o risco de desabastecimento, com baixo risco de impacto para a saúde pública**. No entanto, verificaram que a empresa possui apresentações registradas com 500 e 1000 comprimidos. Desta maneira, por se tratar de medicamento que consta na RENAME, deve ser feita uma análise de todas as apresentações comercializadas desses produtos para avaliação do mercado geral.

Desta forma, e diante das ponderações colocadas pela GQMED, esta DIRE2 solicitou informações mais detalhadas à SCMED, com o objetivo de obter dados mais precisos sobre a comercialização dos medicamentos à base de **Gliclazida**, referentes ao ano de 2020, para uma avaliação mais apurada sobre o pedido.

Conforme DESPACHO Nº 583/2021/SEI/SCMED/GADIP/ANVISA, os dados sobre a participação no mercado de cada empresa foram pesquisados junto à base de dados SAMMED e apresentam dado semelhante ao que foi divulgado pela GIMED. Desta forma, é mantido o entendimento como **improvável o risco de desabastecimento pela indisponibilidade do medicamento Gliclazida do laboratório Ranbaxy**.

As informações detalhadas pela GIMED e SCMED em suas manifestações não estão divulgados neste voto por se tratarem de dados com acesso restrito (Sigilo Empresarial).

Em que pese às manifestações das áreas técnicas afetas ao pedido, a excepcionalidade envolve 6,3 milhões de comprimidos de Gliclazida destinado às instituições públicas, em tempos em que há falta de suprimentos para fabricação de medicamentos devido à Pandemia do COVID-19. O medicamento é importante neste contexto, pois os diabéticos estão enquadrados nos grupos de risco, por compor população que pode progredir para COVID-19 grave e/ou hospitalização.

3. Voto

Ante o exposto, mesmo com as manifestações das áreas técnicas partícipes nesta análise, considerando a finalidade de uso, há de se considerar o quantitativo 6,3 milhões de comprimidos do medicamento Gliclazida para instituições públicas. Diante dos compromissos firmados pela empresa de que:

- esses medicamentos diferem apenas na descrição em relação ao aprovado por esta Agência e não contém sulco;

- não haveria qualquer outra diferença e o produto seria liberado para distribuição após atender todas as condições necessárias, incluindo controle de qualidade pela Ranbaxy no Brasil;

- a empresa garante, ainda, que todos documentos necessários para dar suporte a esta solicitação, incluindo estudo de dissolução comparativo entre o comprimido sulcado e não sulcado realizado em REBLAS e estudo de estabilidade do comprimido não sulcado;

- possui registro da Gliclazida 30 mg comprimido de liberação prolongada. Dessa forma, os comprimidos de 30mg estariam disponíveis caso o paciente necessite de doses menores, não sendo necessário a partição do comprimido. O paciente poderia usar o comprimido com dosagem menor, não havendo inconveniente para o paciente;

- dada a necessidade de atender as licitações com urgência, considerando a importância do medicamento para pacientes diabéticos que representam população de risco

em relação ao COVID-19, e que há fornecimento limitado de Gliclazida 60 mg no mercado;

- trata-se de uma aprovação única para os lotes mencionados que estão disponíveis com o fabricante, na Índia, e que podem ser imediatamente disponibilizados para o Brasil;

MANIFESTO-ME FAVORÁVEL à concessão da excepcionalidade de comercialização de lotes do medicamento Gliclazida 60 mg comprimido de liberação prolongada sem sulco.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio de inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 20/05/2021, às 11:13, 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 **1374729** e o código CRC **7B36FD2B**.