

**VOTO Nº 186/2021/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.915779/2021-43  
Processo Datavisa: 25351.029888/2005-26  
Expediente nº 0094917/21-3

Analisa recurso contra a decisão em 2ª instância que manteve o indeferimento da petição de Renovação de Registro de Medicamento Específico Trezevit AB. Ausência de estudos de estabilidade acelerada e de longa duração.

Posição: CONHECER E NEGAR PROVIMENTO.

Área: GG MED  
Empresa: Inpharma Laboratorios Ltda.  
CNPJ: 62.488.184/0001-38  
Relator: Alex Machado Campos

**1. Relatório**

Trata-se de recurso administrativo interposto pela empresa Inpharma Laboratórios Ltda., referente à petição de Renovação de Registro do medicamento específico TREZEVIT AB (solução injetável), expediente nº 1064666/18-3, em face da deliberação da Gerência-Geral de Recursos, que decidiu CONHECER DO RECURSO nº 0018403/20-9 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 164/2020 - CRES1/GG REC/GADIP/ANVISA, conforme aresto nº 1.397, publicado em 12/11/2020.

Em 26/06/2010, a empresa submeteu à Anvisa Renovação de Registro de Medicamento, o qual foi renovado automaticamente.

Em 13/05/2015, sob o expediente nº 0422178/15-8, foi solicitada a segunda renovação de registro, a qual foi indeferida em 08/05/2017, tendo como razão o injustificado emprego de sobredosagens dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) na formulação.

Sobre tal decisão, a empresa protocolou recurso administrativo (expediente nº 0934853/17-1) ao qual foi dado provimento pela Dicol, por meio do Aresto 1.030, de 04/12/2017 e o processo retornou para reanálise da Gerência de Medicamentos Específicos (GMESP/GGMED).

Para a reanálise do pleito, a área técnica gerou a petição de expediente nº 1064666/18-3, correspondente à renovação de registro e, neste expediente, uma exigência foi exarada. O não cumprimento da exigência levou novamente ao indeferimento do pleito.

Os motivos para o segundo indeferimento foram detalhados à empresa no Ofício

de expediente nº 3326505/19-4, referindo-se, em suma:

a) Como cumprimento ao item 2 da notificação de exigência expediente nº 0506462/19-7, a empresa informa que não foram conduzidos os **estudos de estabilidade acelerado e de longa duração** após a redução dos excessos utilizados, **conforme proposto no recurso administrativo**. A empresa, então, apresentou um novo protocolo de **estudo de estabilidade de acompanhamento** de lotes produzidos sem excessos nos IFA. Portanto, a empresa não apresentou os resultados dos **estudos de estabilidade cujo protocolo foi enviado no recurso administrativo** nº 0934853/17-1 e que motivou a decisão da Diretoria Colegiada por provê-lo. Além de não conduzir os **estudos de estabilidade acelerado e longa duração programados**, a empresa apresenta um novo protocolo de estudo de estabilidade com lotes sem excessos, porém do tipo "**acompanhamento**", que não é o tipo de estudo de estabilidade destinado a confirmar prazo de validade após uma alteração no medicamento, mas acompanhar se as especificações se mantêm no medicamento sem alterações ao longo do tempo. Ou seja, a empresa não apresentou os resultados dos estudos de estabilidade realizados com lotes produzidos com menos sobredosagens previstos no recurso administrativo, tampouco apresentou avaliação crítica comparando esses dados com estudos anteriormente realizados, conforme solicitado em exigência. Além disso, os resultados que serão obtidos com o novo protocolo de estudo apresentado no cumprimento de exigência não servirão para a confirmação do prazo de validade do medicamento com redução ou exclusão das sobredosagens.

b) Atualmente, a empresa Inpharma, detentora do registro e responsável pela embalagem secundária do medicamento não possui CBPF de medicamentos válido emitido pela Anvisa para a linha de produção. O último certificado expirou em 26/06/2019.

Passo à análise.

## 2. Análise

O Trezevit é um complexo vitamínico de utilização adulta e pediátrica indicado como dose de manutenção diária de [vitaminas](#) em situações onde é necessária a administração por via intravenosa, tais como: terapia nutricional parenteral, cirurgia, [queimaduras](#) extensas, fraturas e outros traumatismos, doenças infecciosas graves e estados de coma que podem provocar situações de [estresse](#), com profunda alteração na demanda metabólica do organismo e consequente depleção tecidual de nutrientes.

O provimento do primeiro recurso (expediente nº 0934853/17-1) pela Dicol com retorno do processo à primeira instância respaldou-se na informação da empresa de que fora elaborado um protocolo de estudo de estabilidade que seria realizado em lotes piloto com redução dos excessos dos IFAs.

Para a reabertura da análise, a área técnica gerou a petição de expediente nº 1064666/18-3, correspondente à Renovação de Registro objeto desse Recurso e, nesse expediente, foi exarada uma exigência em 13/06/2019. Após o cumprimento de exigência, a área técnica novamente decidiu pelo indeferimento do pleito.

De acordo com as razões apresentadas para esse segundo indeferimento da renovação, a empresa não conduziu os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração com a redução dos excessos declarada no Protocolo (PEE 001/17), enviado no recurso

administrativo decorrente do primeiro indeferimento. Ao invés disso, apresentou um novo protocolo de estudo de estabilidade de acompanhamento de lotes produzidos sem excesso dos insumos ativos.

No recurso de primeira instância de expediente nº 0018403/20-9, a empresa tentou justificar a não condução dos estudos de estabilidade previstos no recurso administrativo do primeiro indeferimento, pelo encerramento, em abril/2018, do contrato de terceirização de produção com a empresa Biosintética, o que teria comprometido a produção de lotes piloto para a realização dos estudos.

Note-se que o Aresto que reverteu o primeiro indeferimento da renovação de registro foi publicado em dezembro de 2017, e teve por base para o provimento do recurso o Protocolo (PEE 001/17), aprovado em 06/04/2017 pela própria empresa, comprometendo-se a realizar os estudos de estabilidade acelerado ( $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e de longa duração ( $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ) com 03 (três) lotes piloto do produto das apresentações Trezevit A Adulto e Trezevit A Pediátrico.

Ou seja, desde abril de 2017 a empresa já havia aprovado protocolo para a condução dos estudos. Então, considerando que tal protocolo foi firmado em peça recursal como prova e compromisso de realização dos estudos, a recorrente deveria ter providenciado imediatamente a produção dos lotes piloto necessários, mesmo porque, o recurso ainda tramitava para seu julgamento final, o que somente ocorreu em dezembro de 2017.

Assim, mesmo que fosse aceita a justificativa do encerramento do contrato declarado pela recorrente como tendo ocorrido em abril/2018, teria havido tempo de 1 (um) ano, não somente para a produção dos lotes piloto, como para a apresentação de resultados parciais dos estudos. Ademais, cabe ressaltar que os contratos firmados pela empresa com terceiros são de inteira responsabilidade e governabilidade da recorrente, de modo que a realização dos estudos necessários para a comprovação e garantia da qualidade do produto devem ser assegurados pela detentora do produto.

Além disso, considerando que a exigência para o envio dos resultados do estudo, quando da reabertura da análise, somente foi enviada em junho/2019 e com prazo de 60 dias para cumprimento, a empresa teve tempo suficiente para apresentar todos os estudos concluídos, mas não o fez.

No recurso de primeira instância verificou-se que os estudos de estabilidade programados por meio do Protocolo - PEE 001/17 não foram apresentados no cumprimento de exigência decorrente da reanálise do processo e, ao invés disso, outro estudo foi enviado, do tipo "acompanhamento", não mais utilizando em seus lotes excesso dos ativos. Destaca-se que a questão do excesso de princípio ativo não mais fora elencado como motivo para o indeferimento do pleito, conforme o conteúdo da exigência.

No recurso de segunda instância a empresa anexa várias tabelas sobre as quais referencia como sendo resumos dos estudos de estabilidades já conduzidos com o produto, citando alguns lotes com aparentes resultados de teor, porém, não apresenta a descrição completa quanto à data de fabricação e tipos de ensaios realizados para cada um dos lotes, o que não configuram estudos de estabilidade propriamente ditos. Envia também, nos Anexos 3a e 3b, estudos de estabilidade acelerado e de longa duração de 18 meses – Protocolo RE001/15 para três lotes fabricados em 06/2013, iniciados em setembro/2013 e finalizados em julho/2015.

Note-se que os estudos de estabilidade trazidos no recurso são de lotes produzidos em 2013, o que faz a recorrente sugerir uma retroação da análise dos referidos estudos, considerando a formulação do produto utilizada naquela época.

Dessa forma, não restou comprovada a estabilidade do produto nem com a formulação anteriormente proposta (com excesso do princípio ativo reduzido) tendo por base o Protocolo (PEE 001/17) aprovado em 06/04/2017 pela própria empresa, nem com a formulação alterada no cumprimento de exigência (ou seja, excluído o excesso do princípio ativo), não cumprindo os requisitos previstos na Resolução RE nº 01/2005 para a apresentação dos estudos de estabilidade.

Tomando-se as informações desconhecidas sobre o produto, se produzido com as mesmas quantidades dos excessos registrados, se com os excessos reduzidos ou se sem excessos dos ativos, somado à ausência de estudo conduzido com lotes recentes com os dados de produção atuais, não é possível comprovar qual fórmula de fato é praticada para o produto.

No que se refere ao impacto no mercado, embora não exista outro polivitamínico com a mesma composição na mesma forma farmacêutica do TREZEVIT AB, existem outros da mesma classe terapêutica, que possuem indicação de uso adulto e pediátrico

Além disso, não foi identificada comercialização do medicamento Trezevit AB no PMB/IQVA (base de dados privada assinada pela Anvisa para auxiliar o monitoramento do mercado e as análises de risco de desabastecimento) e, de acordo com o SAMMED, houve comercialização do medicamento somente até 10/2018 (SEI 1498951).

Portanto, o medicamento já se encontra descontinuado há quase três anos.

### 3. Voto

Ante o exposto, voto por CONHECER do recurso e NEGAR-LHE provimento, mantendo-se o Aresto nº 1.397, publicado em 12/11/2020.



Documento assinado eletronicamente por **Alex Machado Campos, Diretor**, em 07/07/2021, às 17:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1508544** e o código CRC **C29D1B9A**.