

**VOTO Nº 14/2019/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.901403/2019-37

Área responsável: Quarta Diretoria

Relator: Fernando Mendes Garcia Neto

**Empresa:** EMS S/A

**CNPJ:** 57.507.378/0003-65

**Insumo Farmacêutico Ativo:** loratadina - Cloratadd

**Forma farmacêutica:** comprimido simples

**Processo nº:** 25351.038664/01-56

**Expediente nº:** 0795069/18-1

**Assuntos:** Inclusão de novo fabricante de IFA

Exclusão de um teste ou método obsoleto

Ampliação dos limites de especificação

**Expediente nº:** 0928258/18-1

**Assuntos:** Substituição de fabricante do IFA

Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas

Mudança maior de método analítico

Ampliação dos limites de especificação

**Empresa:** LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

**CNPJ:** 05.044.984/0001-26

**Insumo Farmacêutico Ativo:** loratadina - Alergaliv

**Forma farmacêutica:** comprimido simples

**Processo nº:** 25351.661876/2010-15

**Expediente nº:** 0795037/18-3

**Assuntos:** Inclusão de novo fabricante de IFA

Exclusão de um teste ou método obsoleto

Ampliação dos limites de especificação

**Expediente nº:** 0928254/18-8

**Assuntos:** Substituição de fabricante do IFA

Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas

Mudança maior de método analítico

Ampliação dos limites de especificação

## 1. **Relatório**

Tratam-se de recursos interpostos pelas empresas EMS S/A e LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA, contra a decisão de indeferimento das seguintes petições:

- **EMS – Cloratadd**

1. Petições protocoladas em 26/12/2017:

- **Inclusão de novo fabricante de IFA (2320894/17-5)**

- **Exclusão de um teste ou método obsoleto (2319233/17-0)**

2. Petição protocolada em 29/11/2017:

- **Ampliação dos limites de especificação (2245708/17-9)**

3. Notificação de exigência em 13/03/2018;

4. Petições Indeferidas em 16/07/2018;

5. Recurso interposto em 10/08/2018 sob exp. N° 0795069/18-1.

- **EMS – Cloratadd**

1. Petições protocoladas em 26/12/2017:

- **Substituição de fabricante do IFA (2320925/17-9)**

- **Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas (2320922/17-4)**

- **Mudança maior de método analítico (2320927/17-5)**

2. Petição protocolada, em 27/11/2017:

**- Ampliação dos limites de especificação (2237950/17-9)**

3. Notificação de exigência em 23/03/2018;
4. Petições Indeferidas em 27/08/2018;
5. Recurso interposto em 24/09/2018 sob exp. N° 0928258/18-1.

• **LEGRAND – Alergaliv**

1. Petições protocoladas, em 26/12/2017:

**- Inclusão de novo fabricante de IFA (2320869/17-4)**

**- Exclusão de um teste ou método obsoleto (2319234/17-8)**

2. Petição protocolada, em 29/11/2017:

**- Ampliação dos limites de especificação (2245777/17-1)**

3. Notificação de exigência em 13/03/2018;
4. Petições Indeferidas em 16/07/2018;
5. Recurso interposto em 10/08/2018 sob exp. N° 0795069/18-1.

• **LEGRAND - Alergaliv**

1. Petições protocoladas, em 26/12/2017:

**- Substituição de fabricante do IFA (2320576/17-8)**

**- Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas (2320574/17-1)**

**- Mudança maior de método analítico (2320582/17-2)**

2. Petição protocolada, em 27/11/2017:

**- Ampliação dos limites de especificação (2237951/17-7)**

3. Notificação de exigência em 16/03/2018;
4. Petições Indeferidas em 27/08/2018;
5. Recurso interposto em 24/09/2018 sob exp. N° 0928258/18-1.

A razão que motivou o indeferimento das petições:

**Inclusão de novo fabricante de IFA;**

**Exclusão de um teste ou método obsoleto e**

**Ampliação dos limites de especificação**

se deu basicamente pelo não cumprimento integral da exigência relativa à validação do método de impurezas do produto acabado.

Para as petições:

**Substituição de fabricante do IFA;**

**Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas;**

**Mudança maior de método analítico e**

**Ampliação dos limites de especificação**

O indeferimento dos pleitos se deu basicamente por dois motivos:

- 1) pelo não cumprimento integral da exigência relativa à validação do método de impurezas do produto acabado e,
- 2) pela ausência de protocolos individuais para cada uma das alterações de método.

## 2. **Análise**

1. Com relação à Notificação de exigência relativa à validação do método de impurezas do produto acabado, a área técnica solicitou que a empresa adequasse os limites pretendidos para o produto acabado aos valores compendiais, apresentando nova validação considerando os limites alterados considerando que:

*“a empresa informou no documento de validação PVMA Jun17/025 que os limites para as impurezas no produto acabado foram baseados nos limites de quantificação estabelecidos pelo ICH e na dose máxima permitida por dia para as impurezas conhecidas: DCL, Composto relacionado C e Dehydro isômero A (limite estabelecido: 0,5% para cada impureza), com limite de impurezas totais de 2%. Ocorre que o limite estabelecido está divergente de várias referências compendiais: na USP 40 o limite para impurezas desconhecidas e totais de loratadina é de apenas 0,1% para comprimidos de loratadina; na Farmacopeia Britânica 2018 o limite seria de 0,2% para cada impureza e 0,5 para impurezas totais no comprimido; na Farmacopeia Brasileira 5 o limite de impurezas totais, exceto a impureza F, não poderia exceder 0,1%.*

No cumprimento de exigência a empresa enviou os documentos de validação PVMA Abr18/036 e RVMA Abr18/036. Nestes documentos, a empresa, após avaliação das impurezas desconhecidas e totais, redefiniu os seus limites para 0,1% cada, o que atenderia aos limites compendiais. Entretanto, as impurezas conhecidas, quais sejam: DCL, Composto relacionado C e Dehydro isômero A, não foram reavaliadas e o limite de 0,5% para cada uma dessas impurezas foi mantido mesmo após o cumprimento de exigência.

No recurso, a empresa alegou que: *“Ao receber o item de exigência supracitada, solicitando adequação dos limites propostos para o produto acabado aos VALORES COMPENDIAIS, a Recorrente entendeu tratar-se dos limites propostos para IMPUREZAS DESCONHECIDAS INDIVIDUAIS e TOTAIS, devidamente alterados no cumprimento de exigência, com envio de*

*novo protocolo e relatório de validação, PVMA e RVMAAbr18/036. Uma vez que nenhum dos compêndios consultados e citados no item possui limite para as IMPUREZAS CONHECIDAS DCL, Composto Relacionado C e Dehydro Isômero A, a requerente entendeu que não havia adequação a ser promovida. Conforme esclarecido no protocolo original e citado na exigência, para a definição de limite para as IMPUREZAS CONHECIDAS, a Recorrente se baseou no artigo 9º da Resolução - RDC nº 53/2015, com base na dose máxima diária do medicamento (10 mg/dia), foi proposto o limite máximo de 0,5% para as impurezas conhecidas DCL, Composto Relacionado C e Dehydro Isômero A”.*

A COREC argumentou que os limites da Resolução RDC 53/2015 são baseados nos manuais do ICH, neste caso específico, o manual Q3B que trata da necessidade ou não de qualificação de impurezas no produto acabado a depender dos níveis dessas impurezas ao longo dos estudos de estabilidade. Assim, de acordo com a referida Resolução, tendo em vista a dose máxima diária de 10 mg, uma quantificação de cada uma dessas impurezas em 0,5% já exigiria a qualificação das mesmas o que não foi realizado pela recorrente.

Além do mais, os limites trazidos pela Resolução RDC 53/2015 são para monitoramento dos níveis de produtos de degradação nos estudos de estabilidade e não servem para estabelecer limites de especificação do produto para controle de qualidade e liberação. De modo que, com a redução dos limites para impurezas desconhecidas e totais, os limites para as impurezas conhecidas necessariamente deveriam ter sido revistos, já que, a equação da quantidade de impurezas leva em conta todas as impurezas do produto, possuindo inclusive fatores resposta para as impurezas conhecidas.

A empresa alega ainda que em todos os estudos realizados, até então, nenhuma das três impurezas apresentou valor maior do que 0,1%, e enviou no Recurso nova especificação e metodologia fixando os limites das impurezas (individuais) conhecidas em 0,2%.

A COREC considerou a impossibilidade de revisão desse item uma vez que tal limite de especificação de 0,2% para cada impureza individual, bem como os documentos que subsidiam esta alteração, não foram objeto de análise técnica, tendo em vista se tratarem de fatos novos, cuja análise de mérito não é cabível na instância recursal.

Entendo e apoio tal afirmativa uma vez que o art. 7º da RDC 204/2005 estabelece que, quando da formulação de exigências o notificado poderá:

*I cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA*

(...)

*III apresentar justificativa pela não apresentação do que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA, à vista de eventual inexatidão da avaliação desta*

Porém, destaco que é dever do notificador, se expressar da forma mais clara possível, quando da necessidade de complementação de informações a fim de não provocar dúvidas ou confusão para o correto atendimento das mesmas, de modo que, considero que para esse item especificamente, a requerente tem razão quando alega a falta de clareza explicitada na exigência.

## 2. A ausência de protocolos individuais para cada uma das alterações de método:

A empresa apresentou apenas um protocolo 2.d para todas as ampliações dos limites de especificação (ampliação de limites microbiológicos para o IFA e ampliação de desintegração e dissolução para o medicamento), bem como apenas um protocolo 2.f para todas as mudanças maiores de método analítico (alteração nos métodos de Dissolução, Identificação — HPLC, Teor e Uniformidade de Conteúdo do medicamento).

As petições do tipo 2 (método) da Resolução RDC 73/2016 devem ser efetuadas individualmente para cada método alterado. Portanto, em adição às petições já protocoladas, deveriam ter sido protocoladas duas petições para mudança 2.d (uma para os métodos microbiológicos do IFA e uma para os métodos de desintegração e dissolução do medicamento) e duas petições para mudança 2.f (uma para os métodos de Identificação, teor e uniformidade de dose, que foram validados no mesmo relatório, e outra para o método de dissolução).

Entretanto, não há na Resolução RDC 73/2016 uma orientação clara quanto à necessidade dos protocolos individualizados a cada método que se deseje alterar. Assim sendo, essa não conformidade pode ser revertida, considerando que a empresa realizou os respectivos protocolos quando da impetração deste recurso, tais petições podem ser consideradas para fins de análise.

## 3. **Voto**

Considerando que a Notificação de exigência não foi suficientemente clara quanto à adequação dos limites individuais de impurezas conhecidas que não são compendiais, levando ao indeferimento das petições pelo não cumprimento da exigência.

Considerando que a requerente afirma que em fase recursal encaminhou as alterações solicitadas, uma vez que, com base no texto exarado na exigência, entendeu que apenas os dados referentes às impurezas desconhecidas necessitavam ser adequados.

Considerando que a falta de clareza na emissão de exigências prejudica o correto atendimento

às mesmas, de modo que apenas em fase recursal foi possível o atendimento dos motivos de indeferimento na integralidade, não acato os Pareceres nº 356/2018, nº 357/2018, nº 358/2018 e nº 359/2018 da COREC e voto por conhecer e dar provimento aos recursos sob números de expediente 0795069/18-1, 0928258/18-1, 0795037/18-3, 0928254/18-8, retornando à área técnica para que seja avaliada a documentação encaminhada no recurso.

Brasília/DF, 19 de fevereiro de 2019.

---

**Fernando Mendes Garcia Neto**

Diretor

Quarta Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Mendes Garcia Neto, Diretor**, em 19/02/2019, às 15:16, 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](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 **0492338** e o código CRC **499D47A9**.

---

Referência: Processo nº 25351.901403/2019-37

SEI nº 0492338