

VOTO Nº 149/2020/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25000.094974/2020-29

Expediente nº 227802/20-2

Analisa o Fracionamento (Unitarização de doses) do medicamento hidroxiclороquina, doados pelo governo dos Estados Unidos e pela empresa Novartis/Sandoz, acondicionados em 30.000 frascos plásticos com 100 comprimidos cada.

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Tratar-se de avaliação ao Ofício nº 1981/2020/SCTIE/GAB/MS, que faz referência ao fracionamento de 3 milhões de comprimidos do medicamento hidroxiclороquina (200mg), doados pelo governo dos Estados Unidos e pela empresa Novartis/Sandoz, acondicionados em 30.000 frascos plásticos com 100 comprimidos cada.

A intenção do Ministério da Saúde - MS é seguir o tratamento preconizado no documento "Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da Covid-19" e para viabilizar a dispensação destes medicamentos ao usuário na quantidade prevista nas orientações, para isso seria necessário realizar o fracionamento do medicamento em frascos individualizados (embalagem diferente da original do produto) contendo 12 comprimidos de hidroxiclороquina (200mg).

O Ministério da Saúde - MS considerando os pontos críticos relacionados à necessidade de fracionamento dos medicamentos doados, relata as articulações e consultas realizadas junto ao Laboratório Farmacêutico Farmanguinhos/FIOCRUZ e à Fundação Ezequiel Dias – Funed.

O Laboratório Farmacêutico Farmanguinhos/FIOCRUZ, informou não ter disponibilidade no momento para realização desse fracionamento e a Fundação Ezequiel Dias – Funed manifestou interesse em atender o MS, apresentando as condições necessárias, demonstrando uma expectativa de tempo superior ao previsto pelo Ministério, para o abastecimento da hidroxiclороquina na rede SUS, com vistas ao combate à pandemia pelo coronavírus.

Diante do relatado, o MS questiona a ANVISA quanto a possibilidade do fracionamento ser realizado no momento da dispensação do medicamento nas unidades dos municípios e/ou nos hospitais, por se tratar de processo mais célere, à destinação do uso da hidroxiclороquina.

2. Análise

Diante do relatado, mister se faz considerar pontos importantes relativos as Boas

Práticas de Fabricação de Medicamentos. As Boas Práticas de Fabricação se aplicam a todas as etapas do ciclo de vida do produto, desde a fabricação até a embalagem, nos termos da RDC 301/2019, todas as etapas envolvem o gerenciamento de risco e o impacto na qualidade, eficácia e segurança do medicamento.

Dentre os testes e ensaios/estudos necessários na concepção e desenvolvimento de um produto, estão os estudos de estabilidade que são realizados se considerando a zona climática referente ao País onde o produto será comercializado. Neste sentido, há que ser considerado que todo o estudo de estabilidade que foi desenvolvido para o medicamento em questão, foi realizado na zona climática II, referente aos Estados Unidos, cuja a Temperatura média 25°C e a Umidade Relativa - UR 60% .

Segundo a Food Drug Administration - FDA, o sulfato de hidroxicloroquina registrado pela empresa Sandoz naquela autoridade, deve ser armazenado entre 20 ° - 25 ° C, em ambiente controlado, distribuído em um recipiente hermético.

Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP- Sandoz

HOW SUPPLIED

Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP- Sandoz

Hydroxychloroquine sulfate tablets USP for oral administration are available as 200 mg Round off white tablets scored and debossed GG 260 on one side and plain on the reverse side of film coated white and supplied as NDC 0781 1407 97 bottles of 100 NDC 0781 1407 52 bottles of 500 NDC 0781 1407 88 bottles of 1000 Each tablet contains 200 mg hydroxychloroquine sulfate (equivalent to 155 mg base) Store at 20° - 25°C (68° - 77°F) (see USP Controlled Room Temperature) Dispense in a tight light resistant container as defined in the USP/NF Keep out of the reach of children Rev MAY 2017. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/040104Orig1s025lbl.pdf);

Nesse diapasão, convém considerar também, que o desenvolvimento farmacotécnico, em especial a formulação, o processo produtivo, os estudos de estabilidade e fotoestabilidade, dos medicamentos doados não são conhecidos pela Anvisa. Atualmente, segundo as diretrizes internacionais e da Anvisa, a reembalagem de um medicamento pode ser aceita desde que seja discutido e avaliado pelo sistema da garantia da qualidade da empresa, seguindo as diretrizes do gerenciamento e da análise do risco, realizadas pelo fabricante que cumpre as Boas Práticas de Fabricação. Entretanto, essa reembalagem nunca é permitida para um medicamento que já foi para o mercado. Para alterar o acondicionamento primário de um medicamento, é necessário a avaliação de compatibilidade da formulação do produto com a nova embalagem, a estabilidade, fotoestabilidade e prazo de validade na nova embalagem.

Importante destacar que o produto doado pode não ter estudo conduzido segundo a classificação internacionalmente conhecida na Zona Climática IVb, que é referente ao Brasil. Os medicamentos utilizados no Brasil, país de clima quente e úmido, devem manter a estabilidade durante o prazo de validade, quando o armazenamento for à temperatura ambiente, nas condições de temperatura média de 30°C e umidade relativa média - UR de 75%.

Portanto, para estabelecer um novo prazo de validade ou acatar a validade do fabricante, é imprescindível que seja realizado um novo estudo de estabilidade nas condições climáticas de Zona IV, conforme exposto anteriormente. Lembramos que o objetivo do estudo de estabilidade é monitorar e avaliar a manutenção da qualidade do produto durante sua vida útil e determinar se o produto permanece dentro das especificações sob as condições preconizadas de armazenamento.

É importante assinalar que, as mudanças a serem realizadas em um produto são classificadas de acordo com seu potencial impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Considera-se uma mudança menor de composição de embalagem primária de um medicamento, quando a nova embalagem tem equivalência ou se apresenta como uma melhoria quanto ao material e as características da embalagem em relação à capacidade protetora e interação com o conteúdo, mas sem alterar o tipo, forma e dimensões da embalagem, a quantidade/volume por embalagem e a descrição da apresentação. Uma mudança maior de embalagem primária, refere-se à alteração da sua composição.

Quanto se trata da alteração da embalagem primária/acondicionamento é necessário que seja minimamente considerado, o que se segue:

1. o processo produtivo e sua complexidade tecnológica vinculada;
2. a caracterização da nova embalagem, com descrição, desenho detalhado, materiais componentes de cada parte da embalagem e especificações, bem como a comparação com a embalagem anterior;
3. os testes, limites de especificação, descrição dos métodos analíticos, certificado analítico de controle de qualidade da embalagem e respectivas referências bibliográficas e/ou cópia de compêndio;
4. a comprovação de que não ocorre interação entre a embalagem e seu conteúdo como migração dos componentes do material proposto para o conteúdo e perda dos componentes do medicamento na embalagem;
5. a comprovação das características protetoras da embalagem, como permeabilidade a oxigênio, dióxido de carbono, umidade, transmissão da luz;
6. avaliação se é mudança menor de composição de embalagem primária, com dados que demonstrem a equivalência entre características da embalagem aprovada e da embalagem proposta, relacionadas à administração, uso, segurança e estabilidade do medicamento;
7. no caso de empresa realizando a reembalagem do medicamento a mesma deve possuir pela empresa Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos - CBPF. A Fundação Ezequiel Dias – FUNED, CNPJ: 17.503.475/0001-01; endereço: rua Conde Pereira Carneiro, n° 80- Município: Belo Horizonte – MG, possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, emitido pela Anvisa, para a linha sólidos não estéreis: comprimidos; comprimidos revestidos;
8. as diferenças entre a etapa de embalagem do processo de produção aprovado e o proposto, ou seja, a FUNED teria que ter conhecimento do processo da fabricante localizada nos EUA;
9. o sulfato de hidroxicloroquina possui a alta solubilidade em água, sendo recomendável analisar as condições e pontos críticos durante a produção dos comprimidos contendo HCQ, garantindo que o fármaco mantenha-se íntegro e estável em locais de elevada umidade. Portanto, é importante avaliar se o procedimento de embalagem em condição industrial não pode levar a formação de formas polimórficas e de produtos de degradação. Assim, para que se possa estabelecer um novo prazo de validade ou manter o já existente, a FUNED teria que conduzir novos estudos de estabilidade: tipo acelerada e com resultados concluídos, bem como o de longa duração, ainda que esse tenha apenas os dados em andamento;
10. o sulfato de hidroxicloroquina, farmacologicamente ativo é uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos que são quantificados sem separação quiral, possui na molécula grupos cromóforos com destaque ao grupo quinolínicos (USP 36), portanto é essencial que se conduza o estudo de fotoestabilidade;
11. o estudo de estabilidade após aberto o medicamento, aplicável aos frascos com

multidoses;

12. a validação do processo produtivo para a etapa de embalagem do medicamento;
13. a FUNED teria que realizar toda avaliação de risco, bem como ser capaz de gerenciá-lo, documentá-lo, monitorar o medicamento e responder pelos eventuais desvios e prejuízos aos pacientes.

Oportuno se tornar dizer, que todas estas diretrizes estão respaldadas na literatura científica, nos regulamentos sanitários nacionais e internacionais, bem como, visam a manutenção e a recuperação da saúde dos pacientes, garantindo o acesso a medicamentos com qualidade e segurança, ou seja, que eles atendam os pressupostos que se destinam.

Não obstante, essa Agência preza pela farmacoterapia racional na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde. Além disso, a Anvisa tem adotado diversas ações visando minimizar os impactos decorrentes da Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII). Nesse contexto, a Anvisa vem atuando de forma ativa e especial para que o Brasil supere a pandemia ocasionada pelo novo Coronavírus. Assim, é importante repisar algumas considerações, dispostas abaixo:

- o medicamento sulfato de hidroxiclороquina doado ao Ministério da Saúde se apresenta em frasco de plástico multidoso de 100 comprimidos;
- o protocolo de tratamento aprovado pelo Ministério da Saúde prevê a utilização de 12 (doze) comprimidos por 5 (cinco) dias. incluindo o tratamento precoce de pacientes com Covid-19, no Sistema Único de Saúde (SUS);
- conforme a bula do medicamento de referência no Brasil (Plaquinol, para o tratamento da crise aguda da malária, o uso adulto é uma dose inicial de 800 mg seguida de 400 mg após 6 a 8 horas e 400 mg diários em 2 dias consecutivos (total de 2 g de sulfato de hidroxiclороquina), ainda que seja possível outros ajustes de dose e posologia, para os quais consideram o peso corporal, um paciente não utiliza 100 comprimidos de hidroxiclороquina 200mg no tratamento da malária;
- segundo informado no Ofício nº 1981/2020/SCTIE/GAB/MS do Ministério da Saúde, a Fundação Ezequiel Dias – FUNED tem interesse e disponibilidade de executar a atividade reembalar o medicamento doado.
- no campo da farmacotécnica e da assistência farmacêutica é permitido o fracionamento, com violação da embalagem primária, podendo ser realizado na farmácia hospitalar no momento da dispensação;
- a assistência farmacêutica é conjunto de ações e serviços relacionadas com o medicamento, destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos,;
- é uma boa prática que a dispensação de medicamentos seja realizada em quantidades individualizadas para atender às necessidades terapêuticas dos pacientes;
- geralmente, para os medicamentos que podem ser acondicionados em temperatura ambiente e fotoestável, o fracionamento extemporâneo, não representa maiores riscos à estabilidade do medicamento. Entretanto, quando ocorre com antecedência (dias a meses), o medicamento fica exposto por um maior tempo a condições de armazenamento em embalagem na qual sua estabilidade não foi testada. Neste caso, recomenda-se que o novo prazo de validade para o produto reacondicionado não exceda a 25% do tempo restante entre a data do fracionamento e o prazo de validade

estabelecido originalmente pelo fabricante, e que o tempo máximo deste não seja superior a seis meses. Por exemplo, se um xarope que ainda tem um ano de validade é submetido ao fracionamento em frascos e condições adequadas, seu novo prazo de validade poderá ser de até três meses (25% de 12 meses) (Cebrim, 2005);

- fracionamento: procedimento que integra a dispensação de medicamentos na forma fracionada efetuado sob a supervisão e responsabilidade de profissional farmacêutico habilitado, para atender à prescrição ou ao tratamento correspondente nos casos de medicamentos isentos de prescrição, caracterizado pela subdivisão de um medicamento em frações individualizadas, a partir de sua embalagem original, sem rompimento da embalagem primária, mantendo seus dados de identificação. (RDC 67/2007);
- preparação: procedimento farmacotécnico para obtenção do produto manipulado, compreendendo a avaliação farmacêutica da prescrição, a manipulação, fracionamento de substâncias ou produtos industrializados, envase, rotulagem e conservação das preparações. (RDC 67/2007);
- as boas práticas de manipulação em farmácias preconizam que esses estabelecimentos cumpram os requisitos mínimos para a aquisição e controle de qualidade da matéria-prima, armazenamento, manipulação, fracionamento, conservação, transporte e dispensação de preparações magistrais e oficinais;
- o fracionamento de medicamento é uma atividade sob responsabilidade do profissional farmacêutico, devendo ocorrer em ambiente específico e adequado a manutenção das características de qualidade do medicamento, devendo cumprir os requisitos legais previstos nos regulamentos sanitários;
- na farmácia hospitalar é essencial a disponibilidade de estrutura física adequada e compatível com o perfil e necessidade da assistência farmacêutica, tais como: áreas mínimas necessárias; áreas específicas quanto a manipulação, fracionamento, reembalagem, reenvase e unitarização de doses; e
- na farmácia hospitalar o preparo, o fracionamento e a reembalagem dos medicamentos devem ser realizados em condições ambientais, tecnológicas e de recursos humanos adequadas ao grau de complexidade da manipulação proposta, sob responsabilidade do farmacêutico, considerando as regulamentações sanitárias vigentes.

Neste contexto, cabe destacar a importância da implementação de um robusto Sistema de Gerenciamento de Risco das ações a serem adotadas, além disso, é imperioso pontuar que toda ação de vigilância sanitária deve ser sustentada numa constante ponderação de risco/benefício, inescapável ao Regulador Sanitário, conforme se dispõe no § 1º, do art. 6º, da Lei nº 8.080, de 1990 ...*“Entende-se por vigilância sanitária um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde ...”*.

Por todo exposto, o abastecimento de medicamentos e insumos farmacêuticos no mercado nacional não só é necessário, como também é artigo essencial para o enfrentamento da Covid-19. Objetivando minimizar os impactos da pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, medidas de flexibilização e racionalização sanitária que assegurem que a cadeia de suprimento dos produtos se mantenha estável, são importantes no contexto vivenciado atualmente.

Vale lembrar, que as medidas de flexibilizações autorizadas pela Anvisa têm caráter exclusivamente excepcional e temporário, em decorrência dos diversos desafios enfrentados nesse cenário único. Com isso em mente, a Agência procura colaborar para

garantir que a abordagem adotada favoreça o acesso equitativo às terapias para o enfrentamento da COVID-19.

Sob esse prisma é imprescindível, o olhar sob todos os aspectos que envolvem a questão, em especial, o aspecto do sistema da qualidade farmacêutica de forma a não colocar os pacientes em risco.

Assim para o caso apresentado pelo Ministério da Saúde, são elencadas após avaliação das possibilidades, a adoção das seguintes estratégias:

a - Primeira estratégia:

Fracionamento (Unitarização de doses) do medicamento em farmácia hospitalar, considerando as diretrizes técnicas e outras estabelecidas pelo Ministério da Saúde, a adequabilidade da embalagem/acondicionamento, a redução do prazo de validade, bem como as condições de estabilidade e conservação já estabelecidas pelo fabricante.

b - Segunda estratégia:

Fracionamento (Unitarização de doses) do medicamento em farmácia de manipulação, considerando as diretrizes técnicas e outras estabelecidas pelo Ministério da Saúde, a adequabilidade da embalagem/acondicionamento, a redução do prazo de validade, bem como as condições de estabilidade e conservação já estabelecidas pelo fabricante.

Por fim, deve -se considerar as inúmeras variáveis nessa solicitação e as responsabilidades da Ministério da Saúde no gerenciamento do risco e na sua responsabilização institucional na garantia da qualidade de um medicamento sem registro, ainda que este tenha sido internalizado e autorizado no Brasil pela via da doação.

3. Voto

Nesse sentido, entendo que para o caso apresentado pelo Ministério da Saúde por meio do OFÍCIO Nº 1981/2020/SCTIE/GAB/SCTIE/MS, me posiciono de forma FAVORÁVEL ao fracionamento do medicamento em farmácia hospitalar ou farmácia de manipulação, desde que sejam respeitados os condicionantes dispostos nas estratégias acima elencadas.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora Substituta**, em 13/07/2020, às 15:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

https://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 **1081437** e o código CRC **A7210006**.