

VOTO Nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.906184/2022-88

Expediente nº 1540282/22-8

Analisa solicitação de autorização excepcional para importação do medicamento PURINETHOL (mercaptipurina) comprimido de 50g, com rotulagem em idioma estrangeiro, submetida pela empresa Aspen Pharma.

Área responsável: GGMed/GGFIS/GGPAF

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

O pleito em questão se trata de solicitação excepcional, pela empresa Aspen Pharma, para importação e comercialização do produto PURINETHOL (mercaptipurina) comprimido de 50 mg, em condição diferente do regularizado na ANVISA.

Na solicitação apresentada pela empresa, foi informado que o produto a ser importado é fabricado pela Excella GMBH & CO. KG (Alemanha), mesmo site fabril que o medicamento registrado no Brasil, possui a mesma apresentação comercial, prazo de validade (36 meses), concentração e posologia, porém diferindo quanto à rotulagem em idioma estrangeiro (alemão) e no tipo de amido utilizado na formulação (oxidado).

A empresa justifica o pedido de excepcionalidade informando sobre um possível desabastecimento do medicamento no mercado brasileiro, de forma que a quantidade a ser importada, se autorizada, supriria a demanda no Brasil de junho a novembro/2022. Nesse período, a empresa tem a expectativa de receber a aprovação de alteração de excipiente e ampliação de prazo de validade do medicamento registrado.

Sobre o medicamento PURINETHOL (mercaptipurina), está classificado como um medicamento de referência, único no mercado, indicado para Leucemia aguda em adultos e crianças. O produto é utilizado em protocolos clínicos em combinação com metotrexato como tratamento padrão para a etapa de consolidação da remissão e manutenção da LLA, sendo superior a outros regimes multimedicamentosos, aumentando a taxa de cura de pacientes de alto risco.

2. Análise

A solicitação em questão foi submetida a avaliação de duas áreas da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) considerando que o produto a ser importado se trata de medicamento

que difere em pontos específicos do regularizado pela ANVISA.

Dessa forma, a GGMed se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 90/2022/SEI/GGMed/DIRE2/ANVISA expondo suas considerações no âmbito dos aspectos diferenciados entre o medicamento a ser importado e o medicamento regularizado na Agência.

Neste sentido, quanto à rotulagem em idioma estrangeiro, a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES), área técnica responsável, expôs que a rotulagem e a bula de medicamentos no Brasil são regulamentadas pela Resolução RDC nº 71, de 2009 e pela Resolução RDC nº 47, de 2009. Nelas estão presentes as disposições gerais e específicas de informações e formatos a serem empregados com o objetivo de garantir o acesso à informação segura e adequada em prol do uso racional de medicamentos.

Com relação à rotulagem dos medicamentos, o artigo 18 da Resolução RDC nº 71, de 2009 permite a inclusão das informações exigidas para os rótulos em outro idioma desde que não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias e estejam de acordo com as informações constantes do registro do medicamento:

*Art. 18. É permitido incluir em **outro idioma as mesmas informações exigidas para os rótulos de medicamentos**, desde que não prejudiquem a legibilidade das informações obrigatórias e estejam de acordo com as informações constantes do registro do medicamento." (grifo nosso).*

A Resolução RDC nº 47, de 2009, quanto aos textos de bulas, em seu artigo 6º, estipula que sejam direcionadas aos pacientes e devem ser escritas em linguagem acessível, com redação clara e concisa de forma a facilitar compreensão do conteúdo pelo paciente. Quanto as bulas disponibilizadas aos profissionais de saúde devem ser ter informações claras e sem a repetição, de forma a facilitar compreensão do conteúdo:

Art. 6º Quanto ao conteúdo, as bulas devem contemplar as informações preconizadas no Anexo I desta resolução, seguindo a ordem das partes e itens estabelecidos.

§ 1º As bulas para o paciente devem conter os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações ao Paciente e Dizeres Legais e os seus textos devem:

I - ser organizados na forma de perguntas e respostas;

*II - **ser claros e objetivos sem a repetição de informações;***

*III - **ser escritos em linguagem acessível**, com redação clara e concisa, conforme proposto no Guia de Redação de Bulas, de forma a **facilitar compreensão do conteúdo pelo paciente;** e*

IV - possuir termos explicativos após os termos técnicos, quando eles forem utilizados e se fizer necessária uma explicação para compreensão do conteúdo pelo paciente.

§ 2º As bulas para o profissional de saúde devem conter os itens relativos às partes Identificação do Medicamento, Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde e Dizeres Legais e os seus textos devem:

I - ser organizados na forma de itens;

*II - **ser claros e sem a repetição de informações, de forma a facilitar compreensão do conteúdo;** e*

III - contemplar a referência a sinais, sintomas e doenças conforme a terminologia preconizada pela Classificação Internacional de Doenças, dispostas na publicação mais atualizada."

A disponibilização das bulas, pode ser realizada por meio das embalagens dos medicamentos, momentos terapêuticos, bulário eletrônico e serviços e recursos de internet. Quando o medicamento é de destinação hospitalar ou *destinação institucional* as bulas podem ser acondicionadas fora da embalagem secundária.

A área também relatou que desde a publicação da RDC nº 400/2020, que

define os critérios e os procedimentos extraordinários e temporários para a aplicação de excepcionais a requisitos específicos de rotulagem e bulas de medicamentos, em virtude da emergência de saúde pública internacional decorrente do novo Coronavírus, foram importados diversos medicamentos com rotulagem em idioma estrangeiro. Como consequência, observou-se um aumento significativo de consultas à ANVISA, encaminhados por profissionais de saúde dos serviços públicos e privados que receberam esses medicamentos. O conteúdo dessas mensagens se referia à dificuldade de utilização dos medicamentos em razão da não compreensão do idioma que constava na bula e rotulagem.

Dessa forma se constatou, que a distribuição de medicamentos com dizeres de rotulagem e bula em idioma estrangeiro tem provocado dúvidas em pacientes e profissionais de saúde sobre informações imprescindíveis para o correto uso do produto.

Para o caso específico a empresa apresentou como plano de mitigação do risco a informação de que junto ao produto será disponibilizado folheto informativo na língua portuguesa, contemplando todos os detalhes técnicos de uso do produto, com todas as informações obrigatórias de bula, conforme modelo anexado neste processo (1806206). Outra informação relevante observada é que o nome do produto é o mesmo do utilizado no Brasil e a informação da concentração está no mesmo alfabeto e sistema de unidades utilizado no país, configuração que minimiza o risco de uso equivocado.

Com relação a diferença na formulação do medicamento no que se refere ao tipo de amido utilizado como excipiente, área técnica responsável pelas avaliações pós-registro, a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), informou que analisou o pleito submetido pela empresa Aspen Pharma, porém o mesmo está em exigência para complementação de informação.

Nesse contexto destacou que segundo nossas normativas a alteração do amido tipo CD90 para o tipo MD87, se trata de alteração pós-registro para mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas e essa mudança exige estudo de bioequivalência, um dos critérios que impedem a aprovação condicional da petição *Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas* pela Resolução RDC nº 219, de 2018.

Outro ponto destacado foi que a empresa já obteve aprovação para apresentação do estudo de bioequivalência por Termo de Compromisso, conforme deliberado pela Diretoria Colegiada subsidiado pelo VOTO Nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA.

Ainda nesse contexto a GGMED, reforçou que já foram concedidas flexibilidades relevantes para o ajuste do produto, como a concessão de Termo de Compromisso para a apresentação do estudo de bioequivalência em momento posterior e dessa forma nesse momento é importante a contrapartida da empresa no sentido de atuar na celeridade na apresentação dos dados necessários à conclusão da petição de pós-registro e regularização do produto PURINETHOL.

Recomenda por fim no caso de concessão do pleito de excepcionalidade, que a empresa atenda aos seguintes critérios em conformidade com a resolução RDC nº 400, de 2020:

- Os lotes de medicamento objeto da solicitação não poderão ser comercializados em farmácias e drogarias;
- A bula atualizada do medicamento aprovada pela Anvisa deverá estar disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa;
- A empresa deverá fazer um comunicado aos distribuidores e serviços de saúde referente à disponibilização da bula atualizada no Bulário Eletrônico da Anvisa;

- A empresa deverá disponibilizar junto a cada embalagem do medicamento folheto informativo na língua portuguesa, contemplando todos os detalhes técnicos de uso do produto, para a consulta do profissional de saúde, de modo a permitir o uso inequívoco e seguro do medicamento.

A Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) se posicionou sobre o risco de desabastecimento do produto por meio da NOTA TÉCNICA Nº 119/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA, informou que o medicamento Purinethol (mercaptopurina) está enquadrado na classe terapêutica L1B - AGENTES ANTINEOPLÁSICOS ANTIMETABÓLITOS, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento, destacou que a substância mercaptopurina não está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) do Ministério da Saúde e que de acordo com a lista de preço de medicamentos da SCMED publicada no site da Anvisa, somente o medicamento Purinethol possui preço aprovado para comercialização com princípio ativo mercaptopurina.

Nesse contexto a GGFIS concluiu "*que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Purinethol (mercaptopurina)*".

Saliento que o produto é considerado droga órfã pelo EMA (European Medicines Agency), além de estar regularizado na Alemanha (Puri- Nethol) , Reino Unido (Hanixol 50 mg) e Irlanda (Mercaptopurine 50 mg).

Voto

Diante do exposto, considerando que o medicamento PURINETHOL (mercaptopurina), é um anti-neoplásico indicado para Leucemia uso adulto e pediátrico, único no mercado, com risco de desabastecimento, **Voto pela Aprovação** da solicitação de excepcionalidade pela empresa Aspen Pharma, para importação e comercialização do produto PURINETHOL (mercaptopurina) comprimido de 50 mg, Lotes 108148 (19.000 unidades) e 110971 (4.000 unidades), em condição diferente do regularizado na ANVISA.

Para esta aprovação são impostas as seguintes condições a empresa, em conformidade com a resolução RDC nº 400, de 2020 :

- Os lotes de medicamento objeto da solicitação não poderão ser comercializados em farmácias e drogarias;

- A bula atualizada do medicamento aprovada pela Anvisa deverá estar disponível no Bulário Eletrônico da Anvisa;

- A empresa deverá fazer um comunicado aos distribuidores e serviços de saúde referente à disponibilização da bula atualizada no Bulário Eletrônico da Anvisa;

- A empresa deverá disponibilizar junto a cada embalagem do medicamento folheto informativo na língua portuguesa, contemplando todos os detalhes técnicos de uso do produto, para a consulta do profissional de saúde, de modo a permitir o uso inequívoco e seguro do medicamento.

Ademais a empresa deverá atuar com celeridade na apresentação dos dados necessários à conclusão da petição de pós-registro para mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas e adequação do produto PURINETHOL.

Sendo este o voto que submeto a apreciação pela Diretoria Colegiada.

Por fim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 26/04/2022, às 15:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1837192** e o código CRC **FE442D0A**.

Referência: Processo nº 25351.906184/2022-88

SEI nº 1837192