

**VOTO Nº 109/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.908006/2022-91

Expediente nº 2635237/22-1

Analisa pedido de excepcionalidade protocolado pela CHIESI FARMACÊUTICA LTDA referente ao produto FLUIBRON A (cloridrato de ambroxol), forma farmacêutica solução para inalação, para ampliar o prazo de implementação de mudanças pós-registro

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela CHIESI FARMACÊUTICA LTDA referente ao produto FLUIBRON A (cloridrato de ambroxol), forma farmacêutica solução para inalação, para ampliar o prazo de implementação de mudanças pós-registro.

O medicamento é uma solução estéril contendo cloridrato de ambroxol, acondicionada em flaconetes de dose unitária, para uso em aparelhos de inalação.

Em 25/09/2020, visando alteração na etapa de esterilização do processo produtivo, de "esterilização por CALOR" para "esterilização por FILTRAÇÃO", a empresa protocolou as petições 11045 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Alteração maior do processo de produção do medicamento, expediente nº 3313495/20-2, e 11057 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Substituição maior de equipamento, expediente nº 3313493/20-6.

Essa alteração foi aprovada pela Agência no DOU de 14 de junho de 2021, RE nº 2.297, com data legal de implementação a partir de 14 de dezembro de 2021. No entanto, conforme informado no ultimo HMP do produto (protocolado em 17/12/2021, expediente nº 7632808/21-2), como o medicamento possui um volume de vendas reduzido, a frequência de produção desse medicamento é baixa e, por isso, a alteração não foi implementada até o momento.

Adicionalmente, a pandemia trouxe novos desafios para cadeia de suprimentos de todos os setores, e o site de fabricação da matriz, localizada em Parma, também tem enfrentado dificuldades devido à escassez de materiais, incluindo equipamentos, matérias-primas ativas e embalagens. Com isso, a produção de lotes fabricados com o novo processo/equipamento está planejada para o período entre Julho e Setembro/2022, dependendo da data de entrega dos materiais relacionados ao FLUIBRON A.

A empresa informa que considerando o estoque atual e a previsão de vendas, e ainda que se trata de um medicamento importado e, por isso, sujeito aos trâmites legais e técnicos de importação, o que ocasiona mais algum tempo adicional para chegada do produto

no país, há um risco eminente de desabastecimento do mercado. Dessa forma, visando evitar falta da medicação no mercado, solicita-se autorização excepcional para importar e comercializar aproximadamente 10.000 unidades, do lote 1144250, fabricado em 03/2022, com o processo de produção/equipamento anteriormente aprovado, quantidade suficiente para cobrir aproximadamente 9 meses de vendas.

Ressaltou ainda que:

I - A comercialização do medicamento com processo/equipamento na condição anteriormente aprovada não traz riscos sanitário, pois a mudança no processo/equipamento não foi motivada por desvio e/ou problemas de qualidade;

II - Não houve, até o momento, o início da comercialização no Brasil de lotes fabricados na nova condição, aprovada em junho/2021, sem a efetiva mudança do produto no mercado. Portanto, a aprovação de tal excepcionalidade não prejudicará o monitoramento e controle de possíveis ações pós-mercado que se façam necessárias, devido eventuais problemas causados pela mudança no processo/equipamento;

III - A empresa se compromete a informar no HMP do produto a efetiva data de importação e comercialização do 10 lote fabricado na nova condição, ou seja, de implementação da mudança em questão. A partir dessa data, não haverá mais importação de lotes fabricados na condição anteriormente aprovada.

## 2. Análise

A fim de subsidiar a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), que emitiu a NOTA TÉCNICA N<sup>o</sup> 31/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA e Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) que emitiu a NOTA TÉCNICA N<sup>o</sup> 185/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA.

A GQMED consultou o Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária - DATAVISA e verificou-se que a CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, CNPJ 61.363.032/0001-46, detém registro ativo para o medicamento FLUIBRON A (cloridrato de ambroxol), forma farmacêutica solução para inalação. E, em 14/06/2021, a Resolução RE n<sup>o</sup> 2.297, de 10/06/2021, foi publicada no Diário Oficial da União n<sup>o</sup> 109, dando publicidade ao deferimento das mudanças pós registro *Alteração maior do processo de produção do medicamento*, expediente n<sup>o</sup> 3313495/20-2, e *Substituição maior de equipamento*, expediente n<sup>o</sup> 3313493/20-6.

A seguinte justificativa foi apresentada pela empresa para pleitear a alteração do processo de esterilização:

*“A fim de obter uma maior garantia em termos de esterilidade do produto final, a empresa propõe a melhoria do processo de fabricação, substituindo a esterilização por aquecimento por esterilização por filtração (0,2 ■ m). O filtro esterilizante (0,2 ■ m) será introduzido entre o tanque de armazenamento e a máquina de envase, ou seja, o mais próximo possível do ponto de envase. Além disso, este filtro é combinado com outro filtro de 0,2 ■ m entre o tanque de preparação e o tanque de armazenamento para apoiar o segundo e dar mais garantia de esterilidade. Dessa forma, não mais será necessário o processo de esterilização por aquecimento, bem como a etapa subsequente de resfriamento, tornando o processo produtivo mais simples e eficaz.” (GRIFO NOSSO)*

O prazo de 180 dias para implementação da modificação pós-registro aprovada,

conforme preconizado pela Resolução RDC nº 73/2016, é importante para manter o controle da Agência sobre a efetiva mudança de um produto, como forma de orientar possíveis ações pós-mercado que se façam necessárias (por exemplo, decorrentes de eventuais problemas causados pela mudança). Para o caso em tela, a empresa propõe medidas para mitigar o risco sanitário de comercialização de 10.000 unidades do lote 1144250, fabricado em 03/2022, em condição diversa daquela aprovada na Agência.

Considerando que as mudanças pós registro *Alteração maior do processo de produção do medicamento*, expediente nº 3313495/20-2, e *Substituição maior de equipamento*, expediente nº 3313493/20-6, foram motivadas por melhorias de processo produtivo, e a razoabilidade das medidas de mitigação de risco sanitário propostas pela empresa CHIESI FARMACÊUTICA LTDA, a GQMED/GGMED, em uma perspectiva de benefício-risco, foi FAVORÁVEL à ampliação do prazo de implementação das alterações pós-registro em comento para comercializar 10.000 unidades do lote 1144250, fabricado em 03/2022, em condição diversa daquela aprovada na Agência.

Quanto ao risco de desabastecimento do produto FLUIBRON A, a GIMED identificou que o medicamento à base de cloridrato de ambroxol na forma solução oral é único, na forma farmacêutica para inalação. Concluiu que é PROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com ALTO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento Fluibron A na forma farmacêutica solução para inalação do laboratório CHIESI FARMACÊUTICA LTDA.

### 3. Voto

Considerando que o medicamentos à base de cloridrato de ambroxol, na forma farmacêutica solução para inalação é indicado para favorecer a expectoração, desobstruindo os brônquios, com alto risco de impacto para a saúde pública e a razoabilidade trazidas pela empresa CHIESI FARMACÊUTICA LTDA acatadas pela área técnica, Voto **FAVORAVELMENTE** à ampliação do prazo de implementação das alterações pós-registro em comento para comercializar 10.000 unidades do lote 1144250, fabricado em 03/2022, em condição diversa daquela aprovada na Agência.

Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo. Assim, solicito a inclusão deste voto neste sistema.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 02/05/2022, às 14:18, 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](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 **1867058** e o código CRC **B6AA2253**.