

## **VOTO Nº 222/2023/SEI/DIRE4/ANVISA**

Processo nº 25351.932096/2023-12  
Expediente nº 1087459/23-1

Analisa solicitação, em caráter excepcional, para o esgotamento do estoque remanescente oriundo do processo de transferência de titularidade do medicamento Cuprimine 250mg (penicilamina).

Requerente: Medquímica  
Indústria Farmacêutica Ltda.  
CNPJ nº 17.875.154/0001-20

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

### **1. Relatório**

Trata-se de solicitação, em caráter excepcional, apresentada pela empresa Medquímica Indústria Farmacêutica Ltda., inscrita no CNPJ nº 17.875.154/0001-20, para esgotar o estoque remanescente oriundo do processo de transferência de titularidade do medicamento Cuprimine 250mg (penicilamina) cápsulas duras (SEI 2597988).

No dia 09/01/2023, foi publicado no Diário Oficial da União a transferência do registro do medicamento Cuprimine, da empresa BL INDÚSTRIA ÓTICA LTDA. para Mediquímica Indústria Farmacêutica Ltda., por meio da Resolução - RE nº 44, de 05 de janeiro de 2023, que entrou em vigor em 09/04/2023.

No pedido, a empresa informa que o prazo para o esgotamento do estoque remanescente encerrou-se em 06/10/2023, restando pendentes 3.231 unidades dos lotes 00036706 e 00039066.

Diante desse cenário, a empresa solicita autorização para esgotamento do estoque do medicamento remanescente até o final da validade dos lotes, considerando que o tempo de produção de um novo lote, contando com a importação do IFA, será de no mínimo 4 meses.

É o relatório.

## 2. **Análise**

A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 102/2016, que dispõe sobre os procedimentos para a transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária, determina, em seu art. 40, que:

Art. 40 O estoque remanescente dos produtos acabados objetos da transferência de titularidade poderá ser regularmente importado ou comercializado pelo novo titular do registro, desde que tenha sido produzido antes da entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros.

Parágrafo único. As empresas terão um prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias, após a entrada em vigor das Resoluções de cancelamento e de transferência de titularidade de registros, para esgotamento de estoque remanescente dos produtos acabados.

No caso concreto aqui relatado, o prazo citado no art. 40 acima transcrito se esgotou em 06/10/2023 e, segundo informado pela empresa, ainda restam 3.231 unidades do medicamento em estoque com a rotulagem anterior à transferência de titularidade.

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS), por meio da Nota Técnica nº 368/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 2616498) informou que o medicamento Cuprimine está enquadrado na classe terapêutica M1C - AGENTES ANTI-REUMÁTICOS ESPECÍFICOS, **a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento devido à sua indicação para Doença de Wilson.**

A GIMED informou também que o medicamento Cuprimine é o único no mercado registrado com o princípio ativo penicilamina, que está listada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2022) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

O medicamento Cuprimine é indicado para a Doença de Wilson, constando na bula as seguintes informações:

**Doença de Wilson:** a doença de Wilson (degeneração hepatolenticular) resulta da interação entre um defeito herdado e uma **anormalidade no metabolismo de cobre**. O defeito metabólico, que é a consequência da herança autossômica de um gene anormal de cada progenitor leva a uma anormalidade no metabolismo de cobre levando a um acúmulo que excede os requisitos metabólicos, ou seja, manifesta-se com balanço positivo do cobre maior que o normal. Como resultado, este elemento **se deposita em vários órgãos e, finalmente, parece produzir efeitos patológicos**

**mais acentuados no cérebro, no qual a degeneração é ampla e no fígado que progride para cirrose pós-necrótica.** Nos olhos há depósitos característicos de cobre na córnea, conhecidos como anéis de Kayser-Fleisher, em todos os pacientes com sintomatologia cerebral e alguns pacientes que sejam assintomáticos ou manifestem apenas sintomas hepáticos. Dois tipos de pacientes requerem tratamento da doença Wilson: (1) o sintomático, e (2) o assintomático, quando se pode presumir que a doença se desenvolverá no futuro, se o paciente não for tratado. O diagnóstico é feito com base no histórico familiar ou individual, no exame físico e na baixa concentração sérica de ceruloplasmina (<20mg/Dl), e é confirmado pela demonstração dos anéis de Kayser-Fleisher ou, particularmente no paciente assintomático, pela demonstração quantitativa em uma amostra de tecido hepático, de uma concentração de cobre maior que 250 mcg/g de peso seco.

O tratamento tem dois objetivos:

- minimizar a ingestão dietética e a absorção de cobre;
- promover a excreção do cobre depositado nos tecidos.

O primeiro objetivo é alcançado por dieta cotidiana com não mais de um ou dois miligramas de cobre. Tal dieta deve excluir, preferivelmente, chocolate, nozes, mariscos, cogumelos, fígado, melado, brócolis, cereais e suplementos ricos em cobre e deve compor-se, o máximo possível, de alimentos com baixo teor de cobre. Deve-se utilizar água destilada ou desmineralizada, se a água potável utilizada pelo paciente contiver mais de 0,1 mg de cobre por litro.

Para o segundo objetivo, utiliza-se um agente quelante do cobre.

Nos pacientes sintomáticos, esse **tratamento geralmente suscita acentuada melhora neurológica**, desaparecimento dos anéis de Kayser-Fleisher e **gradual melhora da disfunção hepática e dos distúrbios psíquicos**. A experiência clínica até o momento sugere que a vida se prolonga com o esquema acima mencionado. Pode não ocorrer melhora notável no período de um a três meses. Ocasionalmente, os sintomas neurológicos pioram no início do tratamento com Cuprimine®, apesar disso, o medicamento não deve ser interrompido permanentemente, embora a interrupção temporária possa resultar em melhora clínica dos sintomas neurológicos, há aumento do risco de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade ao ser reiniciada a terapia. O tratamento dos pacientes assintomáticos tem sido realizado durante mais de 10 anos. **Os sinais e os sintomas da doença parecem ser evitados indefinidamente se o tratamento diário com Cuprimine® for mantido.**

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

aprovado da Doença de Wilson no SUS, que pode ser consultado no site do Ministério da Saúde no endereço: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_PCDT\\_DoencaWilson.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DoencaWilson.pdf), define que “o tratamento de escolha da DW é o medicamentoso, que deve se manter até quando dele o doente se beneficie.” O PCDT indica que o uso de penicilamina é recomendado “graças à sua comprovada eficácia”, que o tratamento da Doença de Wilson deve ser contínuo e **ininterrupto** e que “com a interrupção dos quelantes, pode haver casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento.”

Pelos dados de mercado avaliados a conclusão da GIMED é que a indisponibilidade do medicamento Cuprimine (penicilamina) do laboratório MEDQUÍMICA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA implica em risco provável de desabastecimento de mercado com alto risco de impacto para a saúde pública.

A GIMED informou ainda que em 28/04/2023 foi elaborado o **INFORME Nº 2/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA - RISCO DE DESABASTECIMENTO: CUPRIMINE (PENICILAMINA) 2361380**, processo [25351.913473/2023-14](https://www.gov.br/seguridade-social/sistema-nacional-de-regulacao-de-saude/assinaturas/25351.913473/2023-14), relatando o risco de desabastecimento do produto.

Por fim, considerando:

a) que a alteração de titularidade se configura em operação comercial que não implica em alteração nas condições de uso aprovadas no registro para o produto;

b) que os lotes para os quais foi solicitado o esgotamento foram fabricados na condição aprovada pela Anvisa, sendo mantida, portanto, a relação benefício risco do medicamento;

c) a indicação terapêutica do produto; e

d) o risco associado à possibilidade de descontinuação do tratamento dos pacientes por indisponibilidade do produto no SUS.

Entendo que o benefício para saúde pública supera o risco da aprovação do esgotamento do estoque do medicamento pelo prazo adicional solicitado pela requerente, conforme detalhado abaixo:

<b>Produto</b>	<b>Quantidade (Unidades)</b>	<b>Nº do Lote</b>	<b>Validade</b>
Cuprimine	1492	00036706	Ago/24
Cuprimine	1739	00039066	Dez/24

### 3. **Voto**

Tendo em vista o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao esgotamento de estoque, em caráter

excepcional, do medicamento Cuprimine 250mg (penicilamina) cápsulas duras, conforme quantitativo e prazo constantes da solicitação apresentada pela empresa Medquímica Indústria Farmacêutica Ltda., CNPJ nº 17.875.154/0001-20.

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

**Rômison Rodrigues Mota**

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 30/10/2023, às 19:19, 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 **2629109** e o código CRC **3C823F0A**.

**Referência:** Processo nº  
25351.932096/2023-12

SEI nº 2629109